

①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑪ DE 29 12 105 C3

②① Aktenzeichen: P 29 12 105.9-44  
②② Anmeldetag: 27. 3. 79  
②③ Offenlegungstag: 11. 10. 79  
②④ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 29. 8. 85  
②⑤ Veröffentlichungstag  
des geänderten Patents: 15. 2. 90

⑤① Int. Cl. 5:  
C07 D 215/22  
A 61 K 31/495  
C 07 D 401/12  
A 61 K 31/55  
A 61 K 31/47

DE 29 12 105 C3

Patentschrift nach Einspruchsverfahren geändert

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①  
30.03.78 JP P37783-78

⑦③ Patentinhaber:  
Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

⑦④ Vertreter:  
Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing.  
Dr.rer.nat.; Lehn, W., Dipl.-Ing.; Fuchsle, K.,  
Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,  
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑥② Teil in: P 29 53 723.3

⑦② Erfinder:  
Banno, Kazuo; Fujioka, Takafumi; Oshiro, Yasuo;  
Nakagawa, Kazuyuki, Tokushima, JP

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

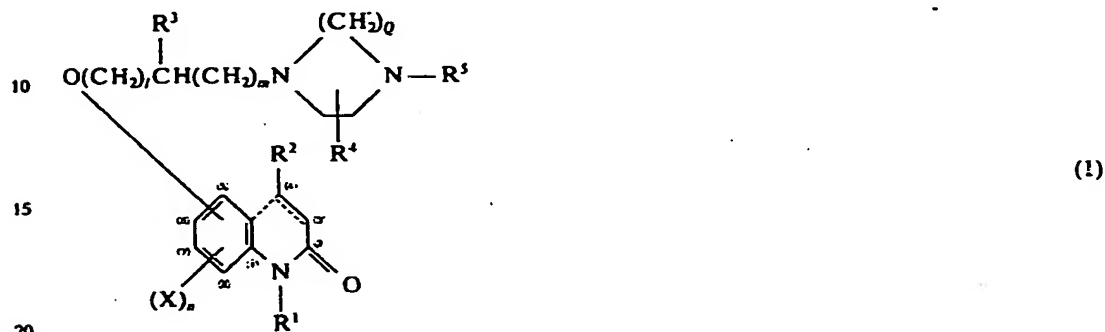
DE-OS 19 32 384  
US 39 94 900  
US 39 10 924

⑤④ Carbostyryl-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende Mittel

DE 29 12 105 C3

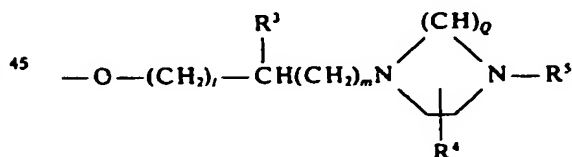
## Beschreibung

Die Erfindung betrifft Carbostyryl-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen. Die Erfindung bezieht sich auf Carbostyryl-Derivate und deren Säureadditionssalze der allgemeinen Formel (I):



worin bedeuten:

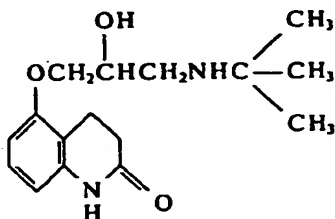
- R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenyl-Alkylgruppe mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;  
 R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe;  
 R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methylgruppe, eine Acetoxygruppe oder 3,4,5-Trimethoxybenzoyloxygruppe;  
 R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;  
 R<sup>5</sup> eine Cyclohexylgruppe, eine nicht substituierte Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe, die 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe Halogenatom, Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen tragen kann, eine substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mit einer Acetoxygruppe als Substituent, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe oder Benzoylgruppe;  
 X ein Halogenatom;  
 n 0, 1 oder 2;  
 Q 2 oder 3;  
 l und m jeweils Null oder ganze Zahlen von 1 bis 6, wobei die Summe von l und m 6 nicht übersteigt;  
 wobei die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst eine Einfach- oder Doppelbindung ist; die Seitenkette



- sich in der 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position befindet, wobei, wenn R<sup>2</sup> eine Phenylgruppe bedeutet, R<sup>5</sup> nicht eine Benzylgruppe darstellt, und  
 wenn R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet; R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt; R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet; R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom darstellt; n die Zahl 0 bedeutet; Q die Zahl 2 darstellt, und die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst eine Doppelbindung ist, R<sup>5</sup> nicht eine Benzylgruppe bedeutet; und  
 wenn R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet; R<sup>2</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt; R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet; R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom darstellt; R<sup>5</sup> eine nicht-substituierte Phenylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe mit Substituenten aus der Gruppe Halogenatom, Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet; n die Zahl 0 darstellt; und Q die Zahl 2 bedeutet; die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst nicht eine Doppelbindung darstellt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine Antihistaminwirkung und eine Steuerwirkung auf das zentrale Nervensystem auf.

Es ist berichtet worden, daß 5-(3-tert. Butylamino-2-hydroxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-hydrochlorid der folgenden Formel



eine Antihistaminwirkung zeigt ( $pA_2 = 5,02$ ), Angewandte Pharmacologie 11, 437—462 (1976), DE-OS 23 02 027 = US-PS 39 10 924.

Die Steuerungswirkungen auf das zentrale Nervensystem der erfindungsgemäßen Verbindungen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie starke Steueraktivitäten der Kampfbewegung der Maus ausüben, welche von anderen während eines langen Zeitraumes allein isoliert worden ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher insbesondere als Sedativa, Drogen gegen Angst, antimanisch-depressive Psychosedrogen einsetzbar. Darüber hinaus besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine starke anästhesie- und schlaf-verlängernde Wirkung, wenn sie als Kombination mit Anästhetika und Hypnoseagenen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch für die Preanästhesie und als schlafinduzierende Agentien.

Darüber hinaus haben die erfindungsgemäßen Verbindungen im Hinblick auf deren Steuerungswirkung des zentralen Nervensystems verschiedenartige pharmakologische Wirkungen, wie eine Muskelentspannungswirkung, eine Apomorphin-Erbrechungs-Inhibitorwirkung, Ptoxiswirkung, Hypothermiewirkung, eine Steuerungswirkung auf die Spontanbewegung, eine Steuerungswirkung auf die Überbewegung von Ratten, eine Antimethamphetaminwirkung, eine Wirkung auf die Absenkung der Toxizität der Methamphetamingruppe, analgetische Wirkung und Anti-Noradrenalinwirkung, wobei jedoch nur schwache Wirkungen bei der Anticholinwirkung, Cardiovorbitorwirkung und der katalepsi-induzierenden Wirkung vorliegen. Daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen weiterhin als Antipyretica, analgetische Mittel und Depressoren nützlich, ohne daß sie Nebenwirkungen, wie Durstgefühl, Konstipation, Tachycardie, Parkinsonismus und/oder verzögerte Dyskinesie zeigen, die durch herkömmliche Steuerungsagentien für das zentrale Nervensystem gezeigt werden.

In der vorliegenden Anmeldung bedeutet die Bezeichnung "eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen" eine Alkylgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, wobei die Beispiele Methylgruppen, Äthylgruppen, Propylgruppen, Isobutylgruppen, Butylgruppen, tert.-Butylgruppen, sec.-Butylpentylgruppen, Hexylgruppen umfassen.

Die Bezeichnung "eine Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen" bedeutet eine Alkenylgruppe, die eine gerade oder verzweigte Kette aufweisen kann, mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele eine Vinylgruppe, Allylgruppe, 2-Butenylgruppe, 1-Methyl-allylgruppe umfassen. Beispiele für die Bezeichnung "eine Alkynylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen" umfassen Äthynylgruppen, 2-Propinylgruppen, 2-Butinylgruppen, 1-Methyl-2-propinylgruppen. Die Bezeichnung "eine Phenylalkylgruppe, mit einer Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen" bedeutet eine Phenylalkylgruppe, die aus einer Phenylgruppe mit einer Alkylengruppe zusammengesetzt ist, die geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei die Beispiele die Benzyl-, 2-Phenäthylgruppe, 1-Phenäthylgruppe, 3-Phenylpropylgruppe, 4-Phenylbutylgruppe, 1,1-Dimethyl-2-Phenäthylgruppe umfassen. Die Bezeichnung "eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen" bedeutet eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele hierfür Methylgruppen, Äthylgruppen, Propylgruppen, Isopropylgruppen, Butylgruppen, Isobutylgruppen, tert.-Butylgruppen umfassen. Die Beispiele für die Bezeichnung "ein Halogenatom" umfassen das Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome.

Die Bezeichnung "C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe" bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele die Methoxygruppe, Äthoxygruppe, Propoxygruppe, Isopropoxygruppe, Butoxygruppe, Isobutoxygruppe, tert.-Butoxygruppe umfassen.

Bezüglich der konkreten Beispiele für eine Phenylgruppe, die ein bis drei Substituenten aufweisen kann, die unter Halogenatomen, C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen und C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppen ausgewählt sind, können die Phenylgruppe, 2-Methoxyphenylgruppe, 4-Methoxyphenylgruppe, 3-Methoxyphenylgruppe, 2-Äthoxyphenylgruppe, 4-Butoxyphenylgruppe, 3,4-Dimethoxyphenylgruppe, 3,4,5-Trimethoxyphenyl-, 3-Isopropoxyphenylgruppe, 2-Methylphenylgruppe, 3-Methylphenylgruppe, 4-Methylphenylgruppe, 2-Äthylphenylgruppe, 4-Butylphenylgruppe, 3,4-Diäthylphenylgruppe, 3,4,5-Trimethylphenylgruppe, 2-Chlorphenylgruppe, 3-Bromphenylgruppe, 4-Fluorphenylgruppe, 3-Chlorphenylgruppe, 4-Chlorphenylgruppe, 2-Fluorphenylgruppe, 3,4-Dichlorphenylgruppe, 3,4,5-Trichlorphenylgruppe, 4-Chlor-3-methylphenylgruppe, 2-Methoxy-3-chlorphenylgruppe, 4-Bromphenylgruppe, 2-Bromphenylgruppe, 4-Jodphenylgruppe erwähnt werden.

Die Bezeichnung "C<sub>1-4</sub>-Alkanoylgruppe" bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele hierfür die Formylgruppe, Acetylgruppe, Propionylgruppe, Butyrylgruppe, Isobutyrylgruppe umfassen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in an sich bekannter Weise gemäß dem Verfahren nach Anspruch 6 hergestellt.

Unter der Bedeutung "eine Gruppe, die eine Substitutionsreaktion in ähnlicher Weise wie ein Halogenatom ermöglicht" in Anspruch 6a1 ist eine Gruppe, wie die Mesyloxy- oder Tosyloxygruppe zu verstehen.

Die Umsetzung gemäß Anspruch 6a1 kann in Abwesenheit oder in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels bei Raumtemperatur bis zu 200°C, vorzugsweise bei Temperaturbedingungen im Bereich von 60 bis 120°C im Laufe von mehreren Stunden bis zu 24 h beendet werden. Als inerte Lösungsmittel kann man einen Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Äthylenglykol, Dimethyläther, einen aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Xylol, einen kurzkettigen Alkohol, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, oder ein aprotisches polares Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid verwenden.

Die Umsetzung wird vorzugsweise unter Verwendung einer basischen Verbindung als Dehydrohalogenierungsmittel durchgeführt. Die bei der Umsetzung verwendete basische Verbindung kann aus einer großen Vielzahl bekannter basischer Verbindungen ausgewählt werden, z. B. aus Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumamid, Natriumhydrid, einem tert.-Amin, wie Triäthylamin, Tripropylamin, Pyridin oder Chinolin. Die Umsetzung kann auch unter Verwendung eines Alkalijodids, wie Kaliumjodid oder Natriumjodid als Reaktionsbeschleuniger durchgeführt werden.

Im allgemeinen ist es wünschenswert, in der Umsetzung gemäß Anspruch 6a1 das Piperazin bzw. Homopiperazin äquimolar oder im Überschuß, vorzugsweise äquimolar bis zu der fünffachen molaren Menge der anderen Reaktionskomponenten, insbesondere äquimolar bis zum 1,2fachen der molaren Menge, zu verwenden.

Die Umsetzung gemäß Anspruch 6b kann in Gegenwart oder in Abwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels und in Gegenwart oder in Abwesenheit einer geeigneten basischen Verbindung erfolgen. Vorzugsweise wird die Umsetzung in Gegenwart einer basischen Verbindung durchgeführt.

Als Lösungsmittel kann bei der obigen Reaktion ein aromatischer Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol oder Xylol, ein Halogenkohlenwasserstoff, wie Chloroform oder Methylenchlorid, Aceton, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid verwendet werden. Als basische Verbindung kann ein tert.-Amin, wie Triäthylamin oder Pyridin, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumhydrid verwendet werden.

In der Umsetzung gemäß Anspruch 6b werden im allgemeinen die Verbindungen der allgemeinen Formeln (4) und (5) in einer wenigstens äquimolaren Menge, vorzugsweise in einer äquimolaren bis zur 4fach molaren Menge, bezogen auf die andere Reaktionskomponente, verwendet. Die Reaktion wird bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur bis 150°C, vorzugsweise im Bereich zwischen Raumtemperatur und 100°C mehrere Stunden bis zu 15 Stunden, durchgeführt.

Das im erfindungsgemäßen Verfahren gemäß Anspruch 6a und 6b eingesetzte Ausgangsmaterial sind bekannte (US-PS 40 74 683) oder neue Verbindungen. Sie werden nach bekannten oder üblichen aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren erhalten.

Die Umsetzung gemäß Anspruch 6c kann in Gegenwart einer geeigneten basischen Verbindung, beispielsweise einer anorganischen basischen Verbindung, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriummethoxid, Natriumäthoxid, Natriumhydrid, metallischem Natrium, metallischem Kalium, Natriumamid oder einer organischen basischen Verbindung, wie Piperidin, Pyridin, Triäthylamin, in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Lösungsmittels, z. B. einem kurzkettigen Alkohol, wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol, einem Keton, wie Aceton oder Methyläthylketon, einem Äther, wie Diäthyläther, Dioxan, Diäthylenglykoldimethyläther, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Xylol, oder von Wasser durchgeführt werden. Bei dieser Reaktion wird das Epihalogenhydrin im allgemeinen in äquimolarer Menge oder darüber, vorzugsweise in 5- bis 10fachen molaren Mengen, eingesetzt. Die Umsetzung verläuft bei einer Temperatur zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise zwischen 50 und 100°C. Bei der Umsetzung erhält man Verbindungen, die eine (2,3-Epoxy)propoxygruppe oder 3-Halogeno-2-hydroxypropoxygruppe haben. Im allgemeinen werden die Reaktionsprodukte als Mischung dieser Verbindungen erhalten.

Die anschließende Umsetzung mit dem Piperazin bzw. Homopiperazin kann in Abwesenheit oder in Gegenwart eines inerten, üblicherweise verwendeten Lösungsmittels bei Raumtemperatur bis 200°C, vorzugsweise 60 bis 120°C, innerhalb einer Zeit von mehreren Stunden bis 24 h durchgeführt werden. Beispiele für übliche inerte Lösungsmittel sind Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Äthylenglykol und Dimethyläther, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, kurzkettige Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid.

Weiterhin kann man hierbei eine basische Verbindung einsetzen. Beispiele für basische Verbindungen sind anorganische, basische Verbindungen, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat und Natriumamid, und tert.-Amine, wie Triäthylamin, Tripropylamin, Pyridin und Chinolin. Im allgemeinen ist es wünschenswert, in der Umsetzung gemäß Anspruch 6c das Piperazin bzw. Homopiperazin äquimolar oder im Überschuß, vorzugsweise äquimolar bis zu der 4fach molaren Menge und insbesondere der äquimolaren bis zur 1,2fachen molaren Menge bezogen auf die andere Reaktionskomponente zu verwenden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, worin  $R^1 = H$  ist, werden durch übliche Umsetzung der entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen, worin  $R^1 = H$  ist, mit den entsprechenden Alkyl-, Alkenyl- oder Phenylalkylhalogeniden hergestellt.

Bei der Umsetzung wird das Alkylierungsmittel in einer äquimolaren Menge bis zu einer 3fachen molaren Menge, vorzugsweise in äquimolarer Menge, verwendet.

Bei der Umsetzung gemäß Anspruch 6a2 wird das Piperazin- bzw. Homopiperazin-Derivat in wenigstens äquimolarer Menge, vorzugsweise in einer äquimolaren bis 3fach molaren Menge, bezogen auf die andere Reaktionskomponente angewendet.

Die Umsetzung gemäß Anspruch 6d wird in Abwesenheit oder in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels in einem geeigneten inerten Lösungsmittel vorgenommen. Beispiele für solche inerten Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylol, kurzkettige Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol; Pyridin, Aceton, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphor-yltriimid.

Beispiele für basische Kondensierungsmittel sind Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencar-

bonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Triäthylamin.

Die Verbindung der allgemeinen Formel  $R^5X^2$  wird in wenigstens äquimolarer Menge, vorzugsweise in äquimolarer bis 3fach molarer Menge, bezogen auf die andere Reaktionskomponente verwendet. Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur bis 180°C, vorzugsweise bei 100 bis 150°C während 3 bis 30 h vorgenommen werden.

Die Umsetzung gemäß Anspruch 6f1 mit einem üblichen Halogenierungsmittel wird in einem geeigneten inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für solche Lösungsmittel sind Äther, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder Methylenchlorid. Beispiele für übliche Halogenierungsmittel sind N,N-Diäthyl-1,2,2-trichlorvinylamid, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentabromid, Phosphoroxychlorid.

Die Menge an Halogenierungsmittel beträgt wenigstens die 2fache molare Menge der zu halogenierenden Verbindung.

Die Umsetzung wird bei Raumtemperatur bis 100°C, vorzugsweise bei 40 bis 70°C, während 1 bis 6 h durchgeführt.

Die Umsetzung gemäß Anspruch 6f1 mit einem üblichen Sulfonierungsmittel wird in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittel in einem geeigneten inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für inerte Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoryltriämid. Beispiele für die Sulfonierungsmittel sind Alkansulfonylhalogenide, wie Mesitylchlorid, Mesitylbromid, Tosylchlorid.

Beispiele für Kondensationsmittel sind tert.-Amine, wie Triäthylamin, Pyridin oder N,N-Dimethylanilin, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat.

Die Sulfonierungsmittel werden in wenigstens der 2fach molaren Menge, vorzugsweise der 2- bis 4fachen molaren Menge angewendet. Die Umsetzung wird bei -30 bis 100°C, vorzugsweise bei 0 bis 50°C während 1 bis 15 h durchgeführt.

Die anschließende Umsetzung gemäß Anspruch 6f1 und 6f2 mit einem Amin der allgemeinen Formel  $R^5-NH_2$  wird in Gegenwart oder in Abwesenheit eines basischen Kondensierungsmittels in einem geeigneten inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für solche inerten Lösungsmittel sind kurzkettige Alkohole, z. B. Methanol, Äthanol, Isopropanol, Butanol; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, Essigsäure, Äthylacetat, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphoryltriämid. Beispiele für basische Kondensationsmittel sind Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriummethylat, Natriumäthylat, Pyridin oder Triäthylamin.

Das entsprechende Amin wird in wenigstens äquimolarer Menge, vorzugsweise äquimolarer bis 5fach molarer Menge verwendet. Die Umsetzung wird bei 40 bis 120°C, vorzugsweise bei 70 bis 100°C, während 1 bis 15 h durchgeführt.

Die im Verfahren gemäß Anspruch 6f3 als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen können nach bekannten Verfahren oder nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst eine Einfachbindung ist, werden durch übliche Dehydrierung in die entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung umgewandelt.

Alternativ werden die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in der 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst eine Doppelbindung ist, in die entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen überführt, in welcher die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in der 3- und 4-Stellung eine Einfachbindung ist und keine Halogenatome, Alkylgruppen oder Alkenylgruppen enthalten sind, indem man die ersten in üblicher Weise katalytisch reduziert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können leicht in die Säureadditionssalze durch Umsetzung mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren überführt werden. Beispiele für solche Säuren sind anorganische Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure; organische Säuren, wie Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch übliche Verfahren, wie Lösungsmittelextraktion, Lösungsmittelverdünnung, Umkristallisieren, Säulenchromatografie, präparative Dünnschichtchromatografie isoliert und gereinigt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen auch die optischen Isomeren ein.

Die in den erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Ausgangsstoffe werden nach bekannten oder üblichen Verfahren erhalten.

Als Mittel zur Steuerung des zentralen Nervensystems werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zusammen mit anderen üblichen pharmazeutisch annehmbaren Trägern verwendet. Die verwendeten Träger hängen von der Art der pharmazeutischen Zusammensetzung ab und schließen Verdünnungsmittel und Exipienten, wie Füller, Bindemittel, Befeuchtungsmittel, Zerfallmittel, oberflächenaktive Stoffe und Gleitmittel ein.

#### Beispiel zur Herstellung von Tabletten (1)

7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	5 mg
Maissstärke	132 mg
Magnesiumstearat	18 mg
Lactose	45 mg
Gesamt	200 mg

# DE 29 12 105 C3

## Beispiel für eine Zubereitung von Tabletten (2)

	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	10 mg
	Maisstärke	130 mg
5	Magnesiumstearat	18 mg
	Lactose	<u>42 mg</u>
	Gesamt	200 mg

10 Die Tabletten werden aus den obigen Formulierungen nach üblichen Verfahren hergestellt.  
Nachfolgend werden die Ergebnisse von pharmakologischen Prüfungen der erfindungsgemäßen Verbindungen gezeigt.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# DE 29 12 105 C3

Verbindung	Name der Verbindungen	
1	5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	
2	7-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	5
3	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-(4-chlorphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	
4	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	
5	5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	10
6	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	
7	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	
8	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	15
9	1-Methyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	
10	5-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
11	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-(4-(4-methylphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
12	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
13	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	20
14	7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
15	7-[3-(4-(4-Methylphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
16	7-[3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
17	7-[3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
18	7-[3-(3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	25
19	8-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
20	5-[2-Acetyloxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
21	5-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy)-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
22	7-[3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl)propoxy]-carbostyryl · Dihydrochlorid	
23	1-(2-Propyl)-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	30
24	7-[3-(4-(3-Fluorophenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
25	7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
26	4-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	
27	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	
28	6-Chlor-8-brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	35
29	7-[3-(4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	
30	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
31	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
32	7-[3-(4-(2-Acetyloxyäthyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
34	7-[3-(4-Acetyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	40
35	7-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
36	6-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	
37	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	
38	1-Hexyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochloride	
39	7-[3-(4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	45
40	4-[3-(4-(4-n-Butylphenyl)-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
41	1-(3-Phenylpropyl)-7-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid	
42	5-[5-(4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)pentyl]oxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
43	8-Bromo-5-[6-(4-(2,5-dichlorphenyl)-1-piperazinyl)hexyl]oxy]carbostyryl	50
44	7-[3-(4-(2-Ethoxyphenyl)-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
45	7-[3-(4-(3-Bromophenyl)-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	
46	1-Propargyl-7-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid	
47	7-[3-(4-(2,3-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl)propoxy]carbostyryl-monohydrochlorid-monohydrat	
A	6-[3-(Dimethylamino)propoxy]-4-phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl (US-PS 39 94 900)	55
B	7-[3-(4-(2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy)ethyl)piperazinyl)propoxy]-4-methyl-carbostyryl (DE-OS 19 32 384)	
C	5-(2-Hydroxy-3-tert.-butylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-oxalat (US-PS 39 10 924)	

## (1) Antihistaminaktivitätsprüfung

Zur Bestimmung der Antihistaminaktivität einer Verbindung in vitro wird ein Verfahren angewendet, bei dem ein ausgeschältes Ileum eines Meerschweinchens verwendet wird.

Ein männliches Meerschweinchen mit 300 bis 500 g Körpergewicht wird durch Ausbluten getötet. Ein Ileum einer Länge von 15 cm wird aus der ileozökalen Region ausgeschält und in Tyrode's Lösung (hergestellt aus 0,8 g NaCl, 0,2 g KCl, 0,2 g CaCl<sub>2</sub>, 1,0 g Glucose, 1,5 g NaHCO<sub>3</sub>, 0,065 g NaHPO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O und 0,2135 g MgCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O und Wasser bis zu einer Gesamtmenge von 1000 ml) getaucht. Dann wird das Ileumgewebe zu Längen von 2,5

bis 3,0 cm geschnitten und in einem Organbad, das mit 30 ml Tyrode's Lösung gefüllt ist, suspendiert. Das Organbad wird bei einer Temperatur von 36°C gehalten und durch das Bad wird ein Mischgas aus 5% CO<sub>2</sub> und 95% C<sub>2</sub> geblasen. 10 Minuten nach dem Einblasen gibt man 10<sup>-6</sup> M Histamin zu dem Bad zu, um die Sensitivität des Gewebes zu messen, und man erhält eine Reaktionskurve (Kontrolle) hinsichtlich der Dosierung von Histamin. Sobald die Dosierung der Histaminreaktionskurve (Kontrolle) konstant wird, gibt man 10<sup>-6</sup> g/ml der zu prüfenden Verbindung zu dem Bad und weiterhin gibt man 5 Minuten später Histamin zu, um eine Dosierungs-Reaktionskurve zu erhalten. Die Retraktion des Ileum wird mittels eines Schreibers an einem isotonischen Übertragungsgerät aufgezeichnet. Die Antihistaminaktivität der geprüften Verbindung wird als pA<sub>2</sub>-Wert nach der "Van Rossum"-Methode (Arch. Inst. Pharmacodyn., 143, 299 (1963)) ausgedrückt und zwar so, daß die maximale Retraktion des Ileums, wie sie durch Histamin bewirkt wird, in der Kontrollkurve 100% ist.

Tabelle 1

	Getestete Verbindung Nr.	pA <sub>2</sub>	Getestete Verbindung Nr.	pA <sub>2</sub>
15	1	8,08	24	9,59
	2	7,75	25	9,21
20	3	8,31	26	8,66
	4	8,95	27	9,01
	5	8,87	28	9,64
	6	9,34	29	8,57
	7	9,88	30	7,35
25	8	10,80	31	9,58
	9	10,58	32	7,52
	10	8,90	34	7,24
	11	9,21	35	8,58
	12	8,21	36	7,99
30	13	9,39	37	9,53
	14	9,10	38	8,93
	15	9,48	39	9,74
	16	9,63	40	8,32
	17	9,06	41	8,21
35	18	8,66	42	7,10
	19	7,99	43	7,20
	20	8,91	46	8,94
	21	9,04	A	5,17
	22	7,93	B	6,80
40	23	9,23	C	5,03

## (II) Anästhesie- und schlaf erhöhende Aktivität

## (A) Halothananästhesie-erhöhende Aktivität

Es wurden männliche Mäuse mit einem Gewicht von 20 g vom DDY-Stamm verwendet. Eine Versuchsgruppe bestand aus 10 Mäusen. Eine wäßrige Gummi arabicum-Suspension der zu prüfenden Verbindung (80 mg einer zu prüfenden Verbindung und 1 g Gummi arabicum/100 ml physiologische NaCl-Lösung) wird jeder Maus in einer Dosis von 80 mg der Prüfverbindung/kg Körpergewicht oral verabreicht. 1 h nach der Verabreichung wird jede Maus in eine Gasrespirationskammer (13 x 13 x 24 cm) gegeben und Sauerstoffgas, enthaltend 4% Halothan (2-Brom-2-Chlor-1,1,1-trifluoräthan) wird in die Kammer während 3 Minuten in einer Menge von 1 l/Minute geblasen. Die anästhesierte Maus wird aus der Kammer genommen und die Zeit zwischen der Einleitung der Anästhesie bis zum Aufwachen wird gemessen. Die Mäuse der Kontrollgruppe erhielten oral eine 1%ige Gummi arabicum: wäßrige physiologische Kochsalzlösung in einer Dosis von 0,1 ml/10 g Körpergewicht (Br. J. Pharmac., 58, 27-35 (1976)).

Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 gezeigt.



Tabelle 2

(Dosis: 8 mg/kg) Getestete Verbindung Nr.	Zeit (Minuten)	Getestete Verbindung Nr.	Zeit (Minuten)	
1	9,3 ± 4,9	22	10,4 ± 4,1	5
2	11,7 ± 5,6	23	7,6 ± 4,2	
3	7,9 ± 3,4	24	11,6 ± 6,7	10
4	7,4 ± 2,7	25	7,8 ± 3,3	
5	16,9 ± 7,9	26	8,5 ± 3,7	
6	16,8 ± 6,2	27	7,8 ± 3,2	
7	8,9 ± 2,4	28	10,2 ± 5,8	
8	7,5 ± 3,3	29	9,3 ± 4,4	15
9	9,5 ± 3,2	30	7,9 ± 3,7	
10	7,9 ± 3,7	31	8,2 ± 3,9	
11	6,8 ± 2,2	32	7,9 ± 3,1	
12	7,5 ± 3,5	34	7,8 ± 3,4	
13	8,1 ± 2,7	35	8,2 ± 3,7	20
14	7,5 ± 4,3	36	15,3 ± 3,1	
15	12,7 ± 3,5	37	13,1 ± 6,0	
16	11,4 ± 5,6	39	15,0 ± 2,9	
17	13,6 ± 5,2	44	9,60 ± 2,1	
18	8,4 ± 2,5	45	13,08 ± 2,9	25
19	9,3 ± 3,5	47	15,96	
20	9,8 ± 3,7	B	3,9 ± 0,4	
21	8,1 ± 3,9	C	3,9 ± 0,7	

## (B) Halothananästhesie-erhöhende Aktivität

Das gleiche Verfahren wie unter (II)-(A) beschrieben wird angewendet mit der Ausnahme, daß die Menge der oral verabreichten zu prüfenden Verbindung auf 4 Dosierungsstufen von 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg und 4 mg/kg aufgeteilt wird, und die Beziehung zwischen der Dosis und dem Grad der Stärke der anästhesieerhöhenden Aktivität gemessen wird.

Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3

Untersuchte Verbindungen	0 mg/kg	0,5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	
Vergleichsverbindungen						40
Haloperidol	5,6 ± 3,1	5,3 ± 2,9	5,1 ± 2,5	9,3 ± 3,1	10,2 ± 3,7	
Pentobarbital	5,1 ± 3,5	5,3 ± 2,6	4,9 ± 3,5	6,3 ± 2,3	8,1 ± 3,1	45
Erfindungsgemäße Verbindungen						
Verbindung 5	4,9 ± 2,5	5,2 ± 2,1	8,5 ± 3,5	9,6 ± 4,1	12,7 ± 3,9	
Verbindung 6	5,5 ± 2,1	8,2 ± 2,6	10,3 ± 3,3	12,1 ± 4,2	16,6 ± 5,1	50
Verbindung 7	4,8 ± 3,1	5,3 ± 2,5	7,4 ± 3,1	9,5 ± 3,8	13,7 ± 4,7	
Verbindung 29	5,1 ± 2,6	5,6 ± 2,8	6,6 ± 3,1	8,3 ± 3,7	13,6 ± 4,9	

## (C) Hexobarbital-schlaf erhöhende Aktivität

Männliche Mäuse vom ddY-Stamm mit einem Körpergewicht von 20 bis 25 g wurden 24 h fasten gelassen. Eine Gruppe bestand aus 10 Mäusen. Eine wäßrige Gummi arabicum-Suspension der zu prüfenden Verbindung (0,05 g der zu prüfenden Verbindung und 1 g Gummi arabicum/100 ml physiologischer NaCl-Lösung) wird oral in der in Tabelle 4 erwähnten Dosis verabreicht. 1 h nach der Verabreichung werden 0,7% Hexobarbital · Na-Salz intraperitoneal in einer Dosis von 70 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die Zeit zwischen der Schlafeinleitung bis zum Erwachen wird gemessen, wobei der "Aufricht-Reflex" als Index verwendet wird (J. Pharmac. Exptl. Ther., 63, 421 (1963)).

Tabelle 4

5	Geprüfte Verbindung	Dosis (mg/kg)	Schlafzeit (Minuten) (Mittel $\pm$ SD)
	Erfindungsgemäße Verbindungen		
	Verbindung 6	0,5	43,76 $\pm$ 6,09
10	Verbindung 6	1,0	51,24 $\pm$ 11,75
	Verbindung 6	2,0	54,11 $\pm$ 7,80
	Verbindung 6	4,0	65,13 $\pm$ 11,59
	Verbindung 6	8,0	85,83 $\pm$ 12,24
	Verbindung 17	0,125	39,51 $\pm$ 8,45
15	Verbindung 17	0,25	45,57 $\pm$ 10,05
	Verbindung 17	0,5	51,77 $\pm$ 6,60
	Verbindung 17	1,0	56,92 $\pm$ 6,13
	Vergleichsverbindungen		
20	Haloperidol	4	43,01 $\pm$ 19,22
	Haloperidol	8	46,83 $\pm$ 13,94
	Haloperidol	16	66,81 $\pm$ 14,32
	C	400	keine Erhöhung

## (III) Aktivität hinsichtlich der Kampflost einer Maus, die lange Zeit einzeln isoliert war

Einzelne, männliche Mäuse vom ddy-Stamm mit 15 bis 20 g Körpergewicht wurden 1 Monat getrennt in Käfigen gehalten. Eine Testgruppe bestand jeweils aus 10 Paaren von Mäusen. Jedes Mitglied eines Mäusepaares war so ausgewählt, daß, wenn eine Maus in den Käfig einer oder zweier anderer gegeben wurde, diese über 30 Sekunden ständig kämpften. ED<sub>50</sub>-Werte wurden berechnet, indem man die jeweilige Testverbindung jeder Gruppe der Mäuse verabreichte. Die Aktivität zur Inhibierung der Kampflost wird als positiv bezeichnet, wenn die Maus das Kämpfen nur innerhalb 5 Sekunden in einer Minute fortsetzt. Kämpft die Maus länger als 5 Sekunden, so wurden sie wieder abgetrennt, um eine geringere Anzahl an verletzten Mäusen zu erhalten (Arch. Int. Pharmacodyn., 123, 1979 (1959)).

Die Ergebnisse werden in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5

40	Untersuchte Verbindungen	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
	Erfindungsgemäße Verbindungen	
	Verbindung 5	1,28 (0,63 — 2,72)
	Verbindung 6	0,70 (0,51 — 1,12)
45	Verbindung 9	1,52 (0,78 — 3,53)
	Verbindung 37	0,78 (0,22 — 1,38)
	Verbindung 39	0,96 (0,52 — 2,31)
	Verbindung 17	0,92 (0,38 — 1,59)
	Vergleichsverbindungen	
50	Diazepam	7,29 (4,04 — 18,6)
	C	147

Es wurden männliche Mäuse vom ddy-Stamm mit einem Körpergewicht von 15 bis 23 g verwendet. Eine Testgruppe bestand aus 10 Mäusen. Die zu prüfenden Verbindungen wurden oral nach dem in (II) beschriebenen Verfahren verabreicht. 50 Minuten nach der Verabreichung wurden 0,1 ml einer 0,6%igen essigsäuren, wäßrigen Lösung/10 g Körpergewicht intraperitoneal injiziert. Bei den Mäusen, denen oral die Vergleichsverbindung Haloperidol verabreicht worden war, wird die Injektion 110 Minuten nach der Verabreichung gegeben. Die Anzahl der Krümmungen nach 10 Minuten werden 10 Minuten aufgezeichnet, und die ED<sub>50</sub>-Werte der jeweiligen Verbindungen werden im Vergleich zu der Anzahl der Krümmungen bei der Kontrollgruppe verglichen [Fed. Proc. 18, 412 (1959)].

Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 gezeigt.

# DE 29 12 105 C3

Tabelle 6

Untersuchte Verbindungen	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
Erfindungsgemäße Verbindungen	
Verbindung 6	2,31 (1,53—3,46)
Verbindung 37	1,52 (0,71—3,15)
Verbindung 31	1,92 (1,28—4,31)
Vergleichsverbindungen	
Haloperidol	2,31 (1,26—5,31)
C	keine analgetische Aktivität

## (V) Akute Toxizität (LD<sub>50</sub>)

Mäuse vom ddy-Stamm mit 20 bis 22 g Körpergewicht wurden verwendet. Eine Testgruppe bestand aus 10 Mäusen. Orale Verabreichung:

Die zu prüfende Verbindung wird in 1%iger Gummi arabicum physiologischer NaCl-Lösung (Wasser) suspendiert. Intravenöse Verabreichung:

Die zu prüfende Verbindung wird in 50%iger wäßriger Propylenglycol-Lösung gelöst.

Die Ergebnisse werden in Tabelle 7 gezeigt.

Tabelle 7 (LD<sub>50</sub>)

Untersuchte Verbindungen	Männliche Mäuse		Weibliche Mäuse	
	Oral (mg/kg)	Intravenös (mg/kg)	Oral (mg/kg)	Intravenös (mg/kg)
Erfindungsgemäße				
Verbindung Nr. 6	920	240	890	250
Verbindung Nr. 7	1600	424	1650	432
Verbindung Nr. 39	1206	310	1100	293
Verbindung Nr. 17	898	218	860	216
Verbindung Nr. 31	870	256	923	248
Bekannte Verbindung				
Diazepam	—	59	—	58

LD<sub>50</sub>-Werte (orale Verbindung) der erfindungsgemäßen Verbindungen, die nicht in Tabelle 7 aufgeführt sind, wurden mit über 800 mg/kg bei Verwendung von männlichen Mäusen vom DDY-Stamm bestimmt.

## Herstellung der Ausgangsverbindungen

### Beispiel 1

20,5 g 5-Acetyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 200 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird unter Köhlen mit Wasser gerührt, und es werden 60 ml Essigsäurelösung, die 16 g Brom enthält, tropfenweise während 30 Minuten hinzugegeben, wobei die Reaktion während 2 h bei der gleichen Temperatur durchgeführt wird. Das Reaktionsgemisch wird in 300 ml Wasser gegossen und während 3 h stengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt und aus Methanol unter Erhalt von 21 g 8-Brom-5-acetyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 237—239°C umkristallisiert.

Die hierdurch erhaltenen 21 g 8-Brom-5-acetyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 150 ml 8n Chlorwasserstoffsäure dispergiert. Die Dispersion wird unter Rückflußbedingungen während 3 h erhitzt und sodann abgekühlt. Die hierdurch gebildeten Unlöslichkeiten werden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet und aus Methanol-Wasser unter Erhalt von 14 g 8-Brom-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 212—213°C umkristallisiert.

### Beispiel 2

16,4 g 5-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 300 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt, und es werden 50 ml Essigsäurelösung, welche 7 g Chlor enthält, tropfenweise hinzugegeben, wobei die Reaktion während 3 h unter Rühren durchgeführt wird. Das Reaktionsgemisch wird in 500 ml Wasser gegossen und während 1 h stengelassen, wobei der hierdurch gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und sodann getrocknet wird. Durch Umkristallisierung aus Äthanol-Wasser werden 13,5 g 6-Chlor-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 209—210°C erhalten.

## Beispiel 3

16,4 g 5-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 300 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt, und es werden 80 ml Essigsäurelösung, die 16,4 g Chlor enthält, tropfenweise hinzugegeben, wobei die Reaktion während 3 h unter Rühren durchgeführt wird. Ähnlich zu der Prozedur des Beispiels 2 werden die rohen Kristalle aus Methanol unter Erhalt von 16 g 6,8-Dichlor-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form von farblosen nadelartigen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 259—250°C umkristallisiert.

## Beispiel 4

35,4 g 7-Methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 300 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird unter Eiskühlung gerührt, wobei 100 ml Essigsäurelösung, welche 27 g Sulforylchlorid enthält, tropfenweise hinzugegeben werden, und über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird sodann in 1 l Eiswasser gegossen und der hierdurch gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Methanol werden 30 g 6-Chlor-7-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser nadelförmiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 212°C erhalten.

Die hierdurch erhaltenen 30 g 6-Chlor-7-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 300 ml 47%iger wäßriger Bromwasserstoffsäurelösung dispergiert und während 4 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das Unlösliche durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Methanol-Chloroform werden 25 g 6-Chlor-7-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 264—266°C erhalten.

## Beispiel 5

35 g 8-Methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 200 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird unter Kühlung gerührt, und es werden 100 ml Essigsäurelösung, die 16 g Chlor enthält, hinzugegeben, und es wird über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird sodann in 1 l Wasser gegossen, und der hierdurch gebildete Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Chloroform werden 42 g 5,6-Dichlor-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach roter nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 201—202°C erhalten.

Die hierdurch erhaltenen 42 g 5,6-Dichlor-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 500 ml 47%iger wäßriger Bromwasserstoffsäurelösung dispergiert und während 4 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das Unlösliche durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Methanol unter Erhalt von 29 g 5,6-Dichlor-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 233—235°C umkristallisiert.

## Beispiel 6

Ähnlich zu einem Verfahren gemäß Beispiel 5 wird 8-Brom-5-hydroxycarbostyryl in Form farbloser nadelartiger Kristalle erhalten (Umkristallisationslösungsmittel Methanol), Schmelzpunkt 266—267°C (Zersetzung).

## Beispiel 7

22,7 g 8-Brom-5-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 25 g Kupfer(I)chlorid werden mit 100 ml Dimethylsulfid vermischt und bei 135 bis 140°C während 4 h unter Rühren erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 200 g Eis und 50 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure vermischt und bei Raumtemperatur während 1 h gerührt. Die hierdurch ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt, zunächst mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und sodann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Ligroin-Benzol unter Erhalt von 13 g 8-Chlor-5-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach orangefarbener nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 165°C umkristallisiert.

Die hierdurch erhaltenen 13 g 8-Chlor-5-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 35 g Aluminiumchlorid werden in 30 ml Benzol dispergiert und während 2 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegossen und der hierdurch gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus Isopropanol ergab 8 g 8-Chlor-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form von farblosen nadelartigen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 256—207°C.

## Beispiel 8

20,0 g 8-Chlor-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 18 g Kaliumcarbonat werden in 160 ml Isopropylalkohol suspendiert, sodann werden 40 ml Epichlorhydrin zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird bei 70 bis 80°C während 6 h gehalten. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert, und der hierdurch erhaltene Rückstand wird mit 100 ml 2n Natriumhydroxid unter Kühlbedingungen gerührt. Das Unlösliche wird durch Filtration abgetrennt, in Wasser gewaschen und getrocknet. Die rohen Kristalle werden aus Isopropanol unter Erhalt von 18,5 g 8-Chlor-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 161—165°C umkristallisiert.

## Beispiel 9

20,0 g 6-Chlor-7-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,7 g Natriumhydroxid werden mit 100 ml Methanol vermischt und während 3 h gerührt. Sodann werden 150 ml Epichlorhydrin hinzugegeben, und es wird während 5 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird mit 100 ml 2n Natriumhydroxid vermischt und gut gerührt. Das Unlösliche wird durch Filtration abgetrennt, in Wasser gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Methanol-Äthanol unter Erhalt von 19,7 g 6-Chlor-7-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 190–192°C umkristallisiert.

## Beispiele 10 bis 13

Ähnlich zu dem Verfahren der Beispiele 8 und 9 werden die Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
10	6-Chlor-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Isopropanol)	218–221
11	6,8-Dichlor-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol)	177–178
12	8-Brom-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Methanol)	220–222
13	5,6-Dichlor-8-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol)	183–184

## Beispiel 14

24,3 g 8-Brom-5-hydroxy-3,4-dihydroxy-carbostyryl und 9 g Kaliumhydroxid werden mit 150 ml Isopropanol vermischt und bei 70 bis 80°C während 30 Minuten gerührt. Sodann werden 25 g 1,3-Bromchlorpropan hinzugegeben und während 6 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in 200 ml 2n wäßrige Natriumhydroxidlösung eingegossen und sodann das Unlösliche, das hierdurch gebildet wird, durch Filtration abgetrennt, in Wasser gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Äthanol unter Erhalt von 21,5 g 8-Brom-5-(3-chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 184–185°C umkristallisiert.

## Beispiel 15

5 g 6-Chlor-8-brom-7-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 3 g Natriumhydroxid werden mit 120 ml Isopropanol vermischt und bei 50 bis 60°C während 1 h gerührt. Sodann werden 10 ml 3-Brom-1-chlorpropan hinzugegeben, und es wird während 6 h bei 70 bis 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Sodann wird das Chloroform durch Destillation entfernt und der hierdurch gebildete Rückstand aus Äthanol unter Erhalt von 6,2 g 6-Chlor-8-brom-7-(3-chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 87–88°C umkristallisiert.

## Beispiele 16 bis 19

Ähnlich zu dem Verfahren gemäß Beispiel 15 werden die Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
5 16	4-Methyl-6-(3-chlorpropoxy)carbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Äthanol)	183
17	4-Methyl-7-(3-chlorpropoxy)carbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Äthanol)	169—170
10 18	5-(2-Methyl-3-chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Äthanol)	139—140
15 19	7-(2-Methyl-3-chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Äthanol-Wasser)	75—76

## Beispiel 20

20 18,3 g 2,4,5-Trimethoxyanilin und 31,2 g Bis( $\beta$ -bromäthyl)-amino-monohydrobromid werden mit 170 ml Methanol vermischt und unter Erhitzen unter einem Stickstoffgasstrom während 10 h am Rückfluß gehalten. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches werden sodann 5,3 g wasserfreies Natriumcarbonat zu dem Gemisch hinzugegeben und durch Erhitzen während weiterer 10 h am Rückfluß gehalten. Unter verringertem Druck werden etwa 70 ml Methanol durch Destillation entfernt, und das Gemisch wird bei Raumtemperatur abkühlen gelassen. 25 Die hierdurch ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt und mit einer kleinen Äthanolmenge gewaschen. Durch Umkristallisation aus Äthanol werden 38 g 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazin-monohydrobromid in Form farbloser plättchenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 227—228°C erhalten.

Sodann wird diese Verbindung in 20%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung aufgelöst und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung dreimal gewaschen, sodann getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Die freie Form von 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazin wird als einzige Substanz in Form eines farblosen, viskosen, öligen Materials erhalten. Die chemische Struktur dieser Verbindung wird durch NMR- und IR-Methode identifiziert.

## Herstellungsbeispiele

## Beispiel 1

4,4 g 5-(2,3-Epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,4 g 4-Phenylpiperazin werden in 60 ml Methanol dispergiert und bei 50 bis 60°C während 3 h umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck konzentriert. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 5 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und 30 ml Äthanol zur gleichmäßigen Auflösung der Rückstände hinzugegeben, und es werden weiter 200 ml Aceton hinzugegeben. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt und getrocknet. 45 Durch Umkristallisieren aus Wasser werden 6,5 g 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid in Form farbloser nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 239—241°C erhalten.

## Beispiel 2

50 4,4 g 6-(2,3-Epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,4 g 4-Phenylpiperazin werden in 80 ml Isopropanol aufgelöst und bei 50 bis 60°C während 3 h unter Rührbedingungen umgesetzt. Sodann werden 5 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure hinzugegeben und unter verringertem Druck wird zur Trockene konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus heißem Wasser unter Erhalt von 6,1 g 6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid · ½ Wasser in Form farbloser nadelartiger Kristalle 55 mit einem Schmelzpunkt von 223—224°C umkristallisiert.

## Beispiel 3

2,9 g 1-(3-Methylbutyl)-5-(2,3-epoxy-propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 1,7 g 4-Phenylpiperazin werden mit 60 50 ml Methanol gemischt und bei 50 bis 60°C während 3 h umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand in 50 ml Aceton aufgelöst. In diese Lösung werden 20 ml einer Acetonlösung, die 1,1 g Oxalsäure enthält, hinzugegeben, sodann wird der hierdurch gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisation aus Äthanol-Äther werden 2,1 g 1-(3-Methylbutyl)-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxyl-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat in Form farbloser Kristalle erhalten. Dieses Produkt wird als einzelne Verbindung durch Kieselgel-Dünnschichtchromatografie bestätigt (Entwicklungslösungsmittel:

Chloroform zu Methanol = 9 : 1)

Elementaranalyse ( $C_{29}H_{39}O_7N_3$ ):

berechnet (%):

C 64,30, H 7,26, N 7,76;

gefunden (%):

C 64,52, H 7,10, N 7,48.

5

IR (Infrarotabsorptionsspektrum):

$3400\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $1680\text{ cm}^{-1}$  (—CO—)

NMR\*)  $\delta$

= 6,8–7,3 ppm (aromatisches Proton 8H)

= 0,92 ppm Methylprotonen 6H)

10

\*) Die NMR-Messungen wurden mit  $d^6$ -DMSO durchgeführt

15

Die hierdurch erhaltene Verbindung wird nach üblicher Methode neutralisiert, und die rohen Kristalle werden aus Äthanol unter Erhalt von 1-(3-Methylbutyl)-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser prismenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von  $156-157^\circ\text{C}$  umkristallisiert.

#### Beispiel 4

20

3,4 g 1-(3-Phenylpropyl)-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 2,0 g 4-(4-Methylphenyl)piperazin werden mit 50 ml Methanol vermischt und durch ein Verfahren umgesetzt, das ähnlich zu dem des vorstehenden Beispiels 3 war. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Methanol-Äther unter Erhalt von 4,2 g 1-(3-Phenylpropyl)-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat in Form farbloser Kristalle umkristallisiert.

25

Elementaranalyse ( $C_{34}H_{41}O_7N_3$ ):

berechnet (%):

C 67,64, H 6,85, N 6,96;

gefunden (%):

C 67,85, H 6,52, N 6,81.

30

IR (Infrarotabsorptionsspektrum):

$3480\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $1675\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

35

NMR\*\*)  $\delta$

= 6,6–7,4 ppm (aromatische Protonen 12H)

= 2,30 ppm Methylprotonen 3H)

40

\*\*) Die NMR-Messungen wurden in  $d^6$ -DMSO durchgeführt

#### Beispiele 5 bis 23

Durch Methoden, die ähnlich zu denjenigen der Beispiele 1 bis 4 waren, wurden folgende Verbindungen erhalten:

45

50

55

60

65

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
5	5	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol-Äther) 263
	6	6-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid · 1/2 Hydrate	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol) 212—214
10	7	7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid · Monohydrat	farblose nadelartige Kristalle (Methanol) 66—70
	8	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol) 174—176
15	9	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid · 3/2 Hydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther) 226—228
20	10	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-[3-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid	farblose nadelartige Kristalle (Methanol-Äther) 228—230
	11	6-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid · Monohydrat	farblose nadelartige Kristalle (Methanol-Äther) 218—225
25	12	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser) 251—253
	13	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol) 156—158
30	14	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther) 226—228
	15	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Methanol-Wasser) 171—173
35	16	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol) 183—184
40	17	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (n-Hexan-Benzol) 143—145
	18	1-Äthyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Mono-oxalat	farblose Kristalle (Äthanol-Äther) 201—203
45	19	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol) 123—124
	20	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Petroläther-Äther) 148—150
50	21	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl · 1/2 Hydrat	farblose Kristalle (Methanol) 218—219
	22	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	farblose plättchenartige Kristalle (Methanol) 179—182
55	23	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · monohydrochlorid · 1/2 Hydrat	farblose puderförmige Kristalle (Methanol) 158—161
60			

## Beispiel 24

2,4 g 4-Methyl-7-(2,3-epoxypropoxy)-carbostyryl und 1,8 g 4-Phenylpiperazin werden mit 30 ml Äthanol vermischt und während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches werden die hierdurch ausgefallenen Kristalle durch Filtration gesammelt und mit Äther gewaschen.

Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden in 50 ml Methanol und 3 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure aufgeschlämmt, und das Gemisch wird sodann unter verringertem Druck zur Trockene eingedampft. Der



hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Äthanol-Äther unter Erhalt von 2,7 g (Ausbeute 63%) 4-Methyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl-monohydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 190–191°C umkristallisiert.

## Beispiel 25

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 24 wird 3-Methyl-6-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl 1/2-hydrat in Form farbloser Kristalle (aus Äthanol umkristallisiert) mit einem Schmelzpunkt von 212–213°C erhalten.

## Beispiel 26

4,8 g 5-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 4 g Phenylpiperazin werden mit 40 ml Toluol vermischt und während 24 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockene konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 80 ml Chloroform aufgelöst, und die Chloroformschicht wird zweimal mit 5,0% wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, sodann zweimal mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das Chloroform wird durch Destillation entfernt. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird Hexan hinzugegeben, und das unlösliche Material wird durch Filtration gesammelt, sodann das unlösliche Material in 30 ml 5% HCl-Methanol-Lösung aufgelöst und unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Methanol-Äther unter Erhalt von 3,2 g 5-[3-(4-Phenyl-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 262°C (Zersetzung) umkristallisiert.

## Beispiel 27

4,5 g 6-(2-Chloräthoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,3 g Natriumjodid werden mit 50 ml Aceton vermischt und während 5 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Sodann werden 40 ml Dimethylformamid zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben, und das Aceton wird destillativ bei 40 bis 45°C unter vermindertem Druck entfernt. Weiter werden 3,8 g Phenylhydrazin zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben, und die Reaktion wird bei 60 bis 70°C während 7 h unter Rührbedingungen durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert, und der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 80 ml Chloroform aufgelöst. Die Chloroformschicht wird zweimal mit wäßriger 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und sodann zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Chloroformschicht wird das Chloroform durch Destillation entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionslösungsmittel Chloroform zu Methanol = 20 : 1) und die gewünschte Verbindung wird in das Hydrochlorid unter Verwendung von Äthanol, das mit Chlorwasserstoff gesättigt ist, übergeführt, wobei das Äthanol durch Destillation unter verringertem Druck entfernt wird. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Methanol-Äther unter Erhalt von 3,8 g 6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid x Monohydrat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 196–198°C umkristallisiert.

## Beispiele 28 bis 71

Ähnlich zu den Methoden der Beispiele 26 und 27 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
28	5-[2-(Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydro-carbostyryl dihydrochlorid	farblose schuppenartige Kristalle (Methanol-Äther)	270 (Zersetzung)
29	6-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-carbostyryl dihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol)	241—242 (Zersetzung)
30	7-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydro-carbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Äthanol)	171—175
31	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro-carbostyryl dihydrochlorid · 3/4 Hydrat	farblose nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	213—215
32	8-[2-(4-Phenyl-piperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydro-carbostyryl dihydrochlorid · 1/4 Hydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	256 (Zersetzung)
33	1-Methyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid · 1/2 Hydrat	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	226—228
34	8-Brom-5-[3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbe nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	181—182
35	5-[4-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose plättchenartige Kristalle (Methanol)	170—172
36	5-[5-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]-pentyloxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Äthanol)	154—156
37	5-[2-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]äthoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose plättchenförmige Kristalle (Äthanol)	179—182
38	6-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	farblose schuppenartige Kristalle (Methanol)	226—227
39	8-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-carbostyryl · Dihydrochlorid	farblose nadelartige Kristalle (Äther)	242—245 (Zersetzung)
40	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	gelbliche nadelartige Kristalle (Methanol)	237—238
41	8-Brom-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl · dihydrochlorid · Monohydrat	farblose nadelartige Kristalle (Methanol)	206
42	7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	gelbliche nadelartige Kristalle (Äthanol)	149—150
43	5-[3-[4-(2-Äthoxyphenyl)piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Äthanol)	155—156
44	7-[3-[4-(2-Äthoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Äthanol)	140—142
45	6-Chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · dihydrochlorid · Mono-hydrat	farblose nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	280 (Zersetzung)
46	6-Brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	255—258

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
47	7-[3-[4-(2-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, prismaförmige Kristalle (Äthanol)	146—147
48	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farbloße, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156—158
49	7-[3-[4-(4-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, prismaförmige Kristalle (Äthanol)	200—202
50	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farbloße, pulvrige Kristalle (Äthanol)	134—137
51	7-[3-[4-(4-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farbloße, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146—149
52	6-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farbloße, plättchenförmige Kristalle (Äthanol)	184—185
53	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farbloße, plättchenförmige Kristalle (Äthanol)	112—114
54	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farbloße, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123—124
55	5-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farbloße, prismaförmige Kristalle (Methanol)	194—196
56	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- carbostyryl	farbloße, pulvrige Kristalle (Äthanol)	229—232
57	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	125—127
58	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farbloße Kristalle (Äthanol)	189—192
59	1-Propargyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	schwach bräunliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	215—216
60	1-Hexyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farbloße Kristalle (Äthanol-Aceton-Äther)	176—181
61	1-(3-Phenylpropyl)-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · monohydro- chlorid	farbloße, schuppenartige Kristalle (Äthanol)	201—202
62	1-Benzyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Ligroin)	113
63	1-Äthyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farbloße Kristalle (Äthanol)	222—224
64	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farbloße Kristalle (Äthanol)	204—207
65	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid · Dihydrat	farbloße Kristalle (Methanol-Äther)	260—265
66	5-[3-(4-Acetyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farbloße, nadelartige Kristalle (Äthanol)	143—145

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
5 67	5-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl - Hydrochlorid	farblose plättchenförmige Kristalle (Methanol-Äther)	240 (Zersetzung)
68	5-[3-[4-(2-Acetyloxyethyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	131—132
10 69	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Methanol)	198—199
15 70	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Äther-Hexan)	138—140
71	4-Phenyl-7-[3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]carbostyryl	farblose nadelartige Kristalle (Isopropanol-Wasser)	161—162
20			

## Beispiel 72

25 4,8 g 7-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,5 g Natriumjodid werden mit 50 ml Aceton vermischt und während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Sodann werden 40 ml Dimethylformamid hinzugegeben, und das Aceton wird durch Destillation bei 40 bis 45°C unter verringertem Druck vertrieben. Weiterhin werden 4,0 g 4-(3-Fluorphenyl)-piperazin und 3,0 g Triäthylamin hinzugegeben, wobei die Reaktion bei 70 bis 80°C während 27 h unter Rühren durchgeführt wird. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur  
30 Trockene konzentriert. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 60 ml einer wäßrigen 5%igen Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben, und es wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird zweimal mit Wasser extrahiert und getrocknet und sodann das Chloroform durch Destillation entfernt. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird Äther hinzugegeben, wobei das unlösliche Material durch Filtration gesammelt und getrocknet wird. Durch Umkristallisierung aus Methanol werden 6,2 g 7-[3-[4-(3-Fluorphenyl)-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach gelblicher, nadelartiger Kristalle mit einem  
35 Schmelzpunkt von 174—176°C erhalten.

## Beispiel 73

40 12,4 g 7-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl, 1 g Pyridin und 2,6 g 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazin werden in 20 ml Dimethylsulfoxid vermischt und sodann bei 80—90°C während 5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 80 ml 2%ige wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, und die organische Schicht mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 30 ml Äthanol aufgelöst, und es wird  
45 trockenes Chlorwasserstoffgas in die Äthanollösung eingeblasen. Die hierdurch ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Methanol-Äthanol unter Erhalt von 3,2 g (Ausbeute 61%) 7-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 225—227°C umkristallisiert.

## Beispiele 74 bis 79

Ähnlich zu den Verfahren des Beispiels 74 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
74	5-[3-[4-(2-Fluorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	175—178	5
75	7-[3-[4-(2-Fluorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	154—156	10
76	5-[3-[4-(3-Fluorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	178—180	
77	5-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryldihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	205—208 (Zersetzung)	15
78	5-[3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	190—192	20
79	7-[3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach bräunliche, nadelartige Kristalle	146—147	

## Beispiel 80

25

2,5 g 7-(3-Chlor-2-methylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 1,8 g Natriumjodid werden mit 30 ml Aceton vermischt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Sodann werden 20 ml Dimethylformamid hinzugegeben, und das Aceton wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Weiter werden 1,5 g Triäthylamin und 1,8 g Phenylpiperazin hinzugegeben, und die Reaktion wird bei 70 bis 80°C während 6 h unter Rühren durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird sodann in 70 ml einer 2%igen wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, und die organische Schicht wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Sodann wird das Chloroform destillativ entfernt und der hierdurch erhaltene Rückstand mit Petroläther gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Methanol-Wasser werden 2,8 g (Ausbeute 74%) 7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, flöckchenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 146—147°C erhalten.

35

## Beispiel 81

Ähnlich zu der in Beispiel 81 beschriebenen Methode wird 5-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle (Umkristallisierungsmittel Äthanol) mit einem Schmelzpunkt von 167—169°C erhalten.

40

## Beispiel 82

2,4 g 5-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 1,7 g Natriumjodid werden mit 30 ml Aceton vermischt und während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Sodann werden 30 ml Dimethylformamid zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben, und das Aceton wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Als nächstes werden 1,5 g Triäthylamin, 1,8 g 4-Phenylhomopiperazin hinzugegeben und es wird auf 60 bis 70°C während 5 h unter Rühren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in 80 ml einer 3%igen wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, und die organische Schicht wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Ligroin-Benzol unter Erhalt von 3,2 g (Ausbeute 83%) 5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, schuppenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 122—125°C umkristallisiert.

45

50

55

## Beispiele 83 bis 85

Ähnlich zu dem Verfahren gemäß Beispiel 82 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

60

65

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
5 83	7-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche schuppenartige Kristalle (Petroläther)	72—74
10 84	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	173—176
85	7-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	115—125

## Beispiel 86

24 g 5-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 17 g Natriumjodid werden mit 300 ml Aceton vermischt und während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Dann werden 300 ml Dimethylformamid, 12 g Trimethylamin und 18 g 4-Benzylpiperazin hinzugegeben, und die Reaktion wird bei 60 bis 70°C während 7 h unter Rührbedingungen durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck unter Erhalt einer viskosen Flüssigkeit konzentriert, und es werden sodann 300 ml einer 3%igen wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben. Die organische Schicht wird mit Chloroform extrahiert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Chloroformschicht wird das Chloroform durch Destillation entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird mit Äther gewaschen und aus Methanol umkristallisiert, wobei 32 g (Ausbeute 84%) 5-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 157—159°C erhalten werden.

## Beispiele 87 und 88

Ähnlich zu dem Verfahren gemäß Beispiel 86 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
35 87	6-[3-(4-Benzyl-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	114—116
40 88	7-[3-(4-Benzyl-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthylacetat-Äther)	126—127

## Beispiel 89

24 g 7-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 1,8 g Natriumjodid werden mit 30 ml Aceton vermischt und bei 50 bis 60°C während 3 h gerührt. Dann werden 30 ml Dimethylformamid hinzugegeben. Nach Entfernung des Acetons durch Destillation unter verringertem Druck werden 1,5 g Triäthylamin und 2,3 g 4-(4-Chlorphenyl)-3-methylpiperazin damit vermischt und bei 70 bis 80°C während 7 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert, und es werden 50 ml einer wäßrigen 3%igen Natriumhydrogencarbonatlösung zum dem hierdurch erhaltenen viskosen Rückstand zugegeben, und die organische Schicht wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform destillativ entfernt. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 50 ml Methanol und 5 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure hinzugegeben, wobei das Gemisch unter verringertem Druck zur Trocken eingedampft wird. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 3,1 (Ausbeute 75%) 7-[3-[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-Dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 235—242°C umkristallisiert.

## Beispiele 90 und 91

Ähnlich zu den Verfahren des Beispiels 89 werden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
90	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid (Ausbeute 67%)	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229 – 232 (Zersetzung)	5
91	4-[5-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Äthanol)	206 – 208	10

## Beispiel 92

5,1 g 7-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 8 g 4-Phenylpiperazin werden mit 50 ml Dimethylformamid vermischt und bei 50 bis 60°C während 5 h Rührbedingungen umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene eingeeengt, und der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 80 ml Chloroform aufgelöst. Dann wird die Chloroformschicht dreimal mit 5%iger wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und anschließend dreimal mit Wasser nachgewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der hierdurch erhaltene Rückstand durch Kieseigleichchromatografie (Extraktionslösungsmittel: Chloroform: Methanol = 30:1 (v/v)) gereinigt. Sodann wird das extrahierte Produkt in sein Hydrochlorid unter Einsatz von Äthanol, das Chlorwasserstoff enthält, übergeführt, und das Äthanol wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Wasser unter Erhalt von 5,6 g 7-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · 1/2 Hydrat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 122°C (Zersetzung) umkristallisiert.

## Beispiele 93 bis 112

Ähnlich zu der Methodik gemäß Beispiel 92 werden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
5	93	5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser) 239—241
	94	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochloride · 1/2 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser) 223—224
10	95	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochloride · 3/2 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol) 226—228
15	96	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther) 228—230
	97	6-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · dihydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther) 218—225
20	98	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser) 251—253
	99	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther) 263
25	100	6-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · 1/2 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol) 212—214
	101	7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol) 66—70
30	102	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol) 174—176
	103	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther) 226—228
35	104	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Wasser) 171—173
40	105	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol) 183—184
	106	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (n-Hexan-Benzol) 143—145
45	107	1-Äthyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monooxalat	farblose Kristalle (Äthanol-Äther) 201—203 (Zersetzung)
	108	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol) 156—158
50	109	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol) 123—124
	110	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroleum-Benzol-Äther) 148—150
55	111	6-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · 1/2 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol) 218—219
60	112	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (Methanol) 179—182

## Beispiel 113

0,55 g Natriumhydrid (etwa 50% in Öl) werden mit Petroläther gewaschen, und dann werden 30 ml Dimethyl-



formamid und 36 g 7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl hinzugegeben, wobei bei Raumtemperatur bei 1 h gerührt wird. Zu dem Reaktionsgemisch werden 1,2 g Äthylbromid hinzugegeben, und es wird bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 150 ml Wasser gegossen und die organische Schicht mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser zweimal gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform destillativ vertrieben. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird eine kleine Menge Äthanol zur Ausfällung von Kristallen hinzugegeben. Die Kristalle werden durch Filtration gesammelt und in 70 ml Methanol und 3 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure aufgelöst, wonach unter verringertem Druck zur Trockene eingengt wird. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 4,1 g (Ausbeute 88%) 1-Äthyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 222–224°C umkristallisiert.

## Beispiel 114

0,3 g Natriummetall werden in 80 ml Äthanol aufgelöst, und zu dieser Lösung werden 3,6 g 5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und dann 1,5 g Benzylchlorid gegeben, wobei während 5 h unter Rückflußbedingungen erhitzt wird. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird Wasser hinzugegeben und die unlösliche Materie durch Filtration gesammelt, diese mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die rohen Kristalle werden aus Ligroin unter Erhalt von 3,9 g (Ausbeute 86%) 1-Benzyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach gelblicher, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 113°C umkristallisiert.

## Beispiele 115 bis 119

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 114 werden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
115	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche Kristalle (Äthanol)	125–127
116	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	204–207
117	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazin)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189–192
118	1-Hexyl-7-[3-(4-phenylpiperazin)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Aceton-Äther)	176–181
119	1-(3-Phenylpropyl)-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, schuppenartige Kristalle (Äthanol)	201–202

## Beispiel 120

1,0 g 4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryldihydrochlorid und 0,3 g Palladiumschwarz werden in 200 ml Äthanol dispergiert, und ein Wasserstoffdruck von 2 Atmosphären wird bei Raumtemperatur aufrechterhalten, wobei die katalytische Reduktion bei 70 bis 80°C während 8 h durchgeführt wird. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches wird das Palladiumschwarz durch Filtration entfernt und die Mutterlauge zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird aus einem Gemisch Methanol-Äther unter Erhalt von 0,6 g (Ausbeute 60%) 4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · Dihydrat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 260–265°C umkristallisiert.

## Beispiel 121

2 g 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl werden mit 30 ml Aceton vermischt, und es werden weiter 12 ml Acetylchlorid hinzugegeben, wonach während 10 h unter Rückflußbedingungen erhitzt wird. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches wird das ausgefallene Produkt durch Filtration gesammelt und mit Aceton gewaschen. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden in 80 ml Wasser aufgelöst, mit Ammoniak-Wasser wird basisch gemacht und dann mit Chloroform extrahiert, getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Der Rückstand wird durch Kieselgelchromatografie unter Erhalt von 0,5 g (5-[2-Acetyloxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 159–161°C gereinigt.

## Beispiel 122

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 123 werden 7-[2-Acetyloxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-di-

# DE 29 12 105 C3

hydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 130—132° C erhalten.

## Beispiel 123

5 1,9 g 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 0,24 g Natriumhydrid werden in 40 ml Xylol dispergiert und während 1 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Anschließend wird die Temperatur des Bades auf 130° C abgesenkt und es werden 1,40 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid allmählich hinzugegeben, wobei während 8 h unter Rückflußbedingungen erhitzt wird. Das Xylol wird aus dem Reaktionsgemisch destillativ entfernt, der Rückstand dann in 80 ml Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 1,5 g 5-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl-oxy)-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 125—127° C umkristallisiert.

## Beispiel 124

15 20 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl werden mit 15 ml Essigsäureanhydrid und 10 ml Essigsäure vermischt und es wird 5 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 5-[3-(4-Acetyl-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 143—145° C umkristallisiert.

## Beispiel 125

25 2,0 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 1,5 g Benzoylchlorid werden mit 20 ml Pyridin vermischt und bei 50 bis 60° C während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird in ein Chlorwasserstoffsalz übergeführt und anschließend aus Methanol unter Erhalt von 5-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-hydrochlorid in Form farbloser, plättchenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 240° C (Zersetzung) umkristallisiert.

## Beispiel 126

30 20 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3 ml Äthyl-2-bromacetat und 1,5 ml Triäthylamin werden mit 20 ml Dimethylformamid bei 50 bis 60° C während 8 h unter Rühren vermischt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und zu dem hierdurch erhaltenen viskosen Rückstand werden 30 ml einer wäßrigen 2%igen Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben und hiernach wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform destillativ entfernt. Der Rückstand wird durch Kieselgelchromatografie gereinigt und aus Isopropanol unter Erhalt von 5-[3-[4-(2-Acetyloxyäthyl)piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 131—132° C umkristallisiert.

## Beispiel 127

45 2,5 g 1-Benzyl-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 0,48 g 50%igen öligen NaH werden mit 30 ml Dimethylformamid vermischt und gerührt, wonach 4 g 1-Chlor-3-(4-phenylpiperazinyl)propan hinzugegeben werden und bei 50 bis 60° C während 2,5 h erhitzt wird. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand mit Chloroform extrahiert. Nach Entfernung des Chloroforms durch Destillation wird der hierdurch erhaltene Rückstand aus Ligroin unter Erhalt von 2,1 g 1-Benzyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach gelblicher, nadelförmiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 113° C umkristallisiert.

## Beispiele 128 bis 156

Ähnlich zur Methode des Beispiels 127 werden folgende Verbindungen erhalten:

55

60

65

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
128	5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	262 (Zersetzung)
129	6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	196—198
130	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Dihydrochlorid · 3/4 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	213—215
131	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (Äthanol)	112—114
132	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	237—238
133	7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	149—150
134	6-Bromo-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	225—258
135	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156—158
136	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, puderartige Kristalle (Äthanol)	134—137
137	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123—124
138	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	204—207
139	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche Kristalle (Äthanol)	125—127
140	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189—192
141	1-Propargyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	schwach, gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	215—216
142	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	260—265
143	7-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	225—227 (Zersetzung)
144	7-[3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	braune, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146—147
145	7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol-Wasser)	146—147
146	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229—232 (Zersetzung)
147	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	122—125

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
5	148	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	173—176
	149	7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthylacetat-Äther)	126—127
10	150	5-[3-(4-Acetylpipezazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	143—145
15	151	5-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochloride	farblose, plättchenartige Kristalle (Methanol-Äther)	240
	152	5-[3-[4-(2-Acetyloxyethyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	131—132
20	153	7-[2-Acetyloxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle	130—132
	154	5-[2-3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy]-3-(4-phenyl- piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	125—127
25	155	7-[3-[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]- propoxyl]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	235—242
	156	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	198—199
30				

## Beispiel 157

- 35 1,8 g 1-Methyl-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 1 g NaH (50%ig in Öl) werden mit 30 ml Dimethylforma-  
mid vermischt. Dann werden 2,6 g 1-Chlor-2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propan bei Raumtemperatur hin-  
zugegeben und es wird 70 bis 80° C während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und die  
organische Schicht mit Chloroform extrahiert. Nach Entfernung des Chloroforms durch Destillation wird der  
hierdurch erhaltene Rückstand in Aceton aufgelöst, wobei zur Einstellung des pH-Wertes der Lösung eine  
40 acetonische Lösung von Oxalsäure zugefügt wird. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesam-  
melt und aus Methanol-Aceton unter Erhalt von 2,8 g 1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)pro-  
poxyl]-3,4-dihydrocarbostyryloxalat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 220—221° C (Zer-  
setzung) umkristallisiert.

## 45 Beispiele 158 bis 167

Ähnlich zur Methode des Beispiels 157 werden folgende Verbindungen erhalten:

50

55

60

65

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
158	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser)	251 — 253	5
159	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	183 — 184	
160	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroläther-Äther)	148 — 150	10
161	5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	239 — 241	15
162	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · 1/2 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	223 — 224	
163	7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	66 — 70	20
164	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	263	25
165	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	123 — 124	
166	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl · 1/2 Hydrat	farblose Kristalle (Methanol)	218 — 219	30
167	4-Methyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	190 — 191	

## Beispiel 168

1,9 g 1-Äthyl-5-hydroxy-3,4-carbostyryl und 2,2 g 3-(4-Phenylpiperazinyl)-1,2-epoxypropan werden in 30 ml Äthanol während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und der Rückstand in 30 ml acetonischer Lösung von Oxalsäure aufgelöst. Der hierdurch gebildete Rückstand wird durch Filtration gesammelt und aus Äthanol unter Erhalt von 3,2 g 1-Äthyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 201 — 203°C umkristallisiert.

## Beispiele 168 bis 179

Ähnlich zur Methode des Beispiels 168 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
5 169	5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	239—241
10 170	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · 1/2 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	223—224
171	7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydro- chlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	66—70
15 172	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	263
173	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser)	251—253
20 174	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)- piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	183—184
175	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Hexan-Benzol)	143—145
25 176	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroläther-Äther)	148—150
30 177	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-(4-(4-methylphenyl)piper- azinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	123—124
178	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- carbostyryl · 1/2 Hydrat	farblose Kristalle (Methanol)	218—219
35 179	4-Methyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	190—191

## Beispiel 180

## 40 (a) Herstellung von 8-Brom-5-[2-hydroxy-3-piperazinylpropoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

15 g Piperazin werden in 50 ml Methanol aufgelöst und zu dieser Lösung werden 70 ml Methanollösung, die  
 4,4 g 5-(2,3-Epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl enthält, tropfenweise über einen Zeitraum von 30 Minuten  
 45 unter Rückflußbedingungen hinzugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch weiter  
 während 2 h unter Rückfluß gehalten und anschließend das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck kon-  
 zentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in Chloroform aufgelöst und das unumgesetzte Piperazin  
 (welches in einem Überschuß verwendet wird), welches in dem Reaktionsgemisch enthalten ist, wird durch eine  
 Kieselgelsäule entfernt, Laufmittel: Äthanol). Man erhält nach Umkristallisation 2,4 g der vorstehend erwähnten  
 50 Verbindung in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 195—196°C.

## (b) Herstellung von 8-Brom-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

2,5 g 8-Brom-5-[2-hydroxy-3-piperazinylpropoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl, 20 g o-Bromanisol und 2,0 g Tri-  
 55 äthylamin werden in 30 ml Dimethylformamid vermischt. Das hierdurch erhaltene Reaktionsgemisch wird unter  
 einem Argongasstrom bei 120 bis 130°C während 5 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem  
 Druck konzentriert und zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 30 ml einer 5%igen wäßrigen Natrium-  
 hydrogencarbonatlösung hinzugegeben, wonach die organische Schicht mit Chloroform extrahiert wird. Das  
 Chloroform wird destillativ entfernt und zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 3 ml konzentrierte  
 60 Chlorwasserstoffsäure hinzugefügt, anschließend werden 20 ml Äthanol zugegeben und es wird gerührt. Die  
 hierdurch ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt, wobei 2,1 g 8-Brom-5-[2-hy-  
 droxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl, Dihydrochlorid in Form farbloser  
 Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 226—228°C erhalten werden.

## 65 Beispiele 181 bis 191

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 180 werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
181	5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	239—241	5
182	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · 1/2 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	223—224	10
183	7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	66—70	15
184	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	263	20
185	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser)	251—253	25
186	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	183—184	30
187	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Hexan-Benzol)	143—145	35
188	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroleum-Benzol-Äther)	148—150	40
189	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	123—124	45
190	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl · 1/2 Hydrat	farblose Kristalle (Methanol)	218—219	50
191	4-Methyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	190—191	55

## Beispiel 192

(a)-1 3,0 g 5-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl, 10 g Piperazin werden mit 20 ml Hexamethylphosphortriamid vermischt und bei 80 bis 90°C während 5 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Entfernung von Hexamethylphosphortriamid und unumgesetzten Piperazin destilliert. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 30 ml einer 5%igen wäßrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hinzugegeben und es wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen und das Chloroform destillativ entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird durch Kieselgelchromatografie unter Erhalt von 1,8 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl mit einem Schmelzpunkt von 192—195°C gereinigt.

(a)-2 5 g 5-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 0,8 g 5% Pd-Kohle werden zu 150 ml Isopropanol gegeben und es wird katalytisch bei 60°C während 5 h unter 3 Atmosphären Wasserstoffgasdruck reduziert. Der Katalysator wird durch Filtration entfernt und die hierdurch erhaltene Mutterlauge wird unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird aus Ligroin-Benzol unter Erhalt von 4,1 g 5-(3-Piperazinyl-propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, prismenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 195—196°C umkristallisiert.

(b) 2,9 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl, 2,5 g o-Bromäthoxybenzol und 1,5 g Natriumcarbonat werden mit 80 ml n-Butanol vermischt und während 20 h am Rückfluß gehalten. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck konzentriert und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Anschließend wird das Chloroform durch Destillation entfernt und der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 2,2 g 5-[3-(4-Äthoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 155—156°C umkristallisiert.

Ähnlich zur Methode des Beispiels 195 werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
193	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	237—238
194	7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	149—150
195	6-Brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	225—258
196	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156—158
197	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, puderartige Kristalle (Äthanol)	134—137
198	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123—124
199	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	204—207
200	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	125—127
201	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189—192
202	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · Di- hydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	260—265
203	7-[2-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	225—227 (Zersetzung)
204	7-[3-[4-(3,4,5-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	braune, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146—147
205	7-[3-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol-Wasser)	146—147
206	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229—232 (Zersetzung)
207	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	122—125
208	7-[3[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	235—242
209	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	198—199
210	5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	262 (Zersetzung)
211	6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)ethoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	196—198
212	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Dihydrochlorid · $\frac{3}{4}$ Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	213—215
213	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, plättchen- förmige Kristalle (Äthanol)	112—114



## Beispiel 214

(a) 2,5 g 1-Methyl-7-[3-(N,N-diäthanolamino)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl und 4,5 g N,N-Diäthyl-1,2,2-trichlorvinylamid werden in 80 ml Tetrahydrofuran dispergiert und während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird konzentriert und anschließend durch Kieselgelchromatografie unter Erhalt von 1,5 g 1-Methyl-7-[3-[bis-( $\beta$ -chloräthyl)amino]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form einer gelblichen öligen Substanz gereinigt. 5

(b) 1,5 g 1-Methyl-7-[3-[bis-( $\beta$ -chloräthyl)-amino]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 30 ml Dimethylformamid aufgelöst und 1,2 g Anilin und 1,5 g Triäthylamin werden hinzugegeben und auf 80 bis 90°C während 3 h erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 50 ml einer wäßrigen 5%igen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung mit 50 ml Chloroform hinzugegeben. 10  
Nach Schüttelung des Gemisches wird die Chloroformschicht gesammelt. Das Chloroform wird destillativ entfernt und der erhaltene Rückstand durch Kieselgelchromatografie gereinigt. Die gewünschte Verbindung wird in das Hydrochlorid durch Zufügung konzentrierter Salzsäure übergeführt. 0,7 g 1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl - Dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 204–207°C werden erhalten. 15

## Beispiele 215 bis 237

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 218 werden folgende Verbindungen hergestellt: 20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
215	5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	262 (Zersetzung)
216	6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)ethoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	196—198
217	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Dihydrochlorid · $\frac{3}{4}$ Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	213—215
218	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, plättchen- förmige Kristalle (Äthanol)	112—114
219	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	237—238
220	7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	149—150
221	6-Brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	255—258
222	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihy- drocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156—158
223	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, pulverförmige Kristalle (Äthanol)	134—137
224	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123—124
225	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	125—127
226	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189—192
227	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · Dihydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	260—265
228	7-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	225—227
229	7-[3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	braune, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146—147
230	7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol-Wasser)	146—147
231	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229—232 (Zersetzung)
232	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	122—125
233	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- carbostyryl	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	253—254

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
234	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	173—176	5
235	7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthylacetat-Äther)	126—127	10
236	7-[3-[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	235—242	
237	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyrl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	198—199	15

## Beispiel 238

23 g 7-[3-(N,N-Diäthanolamino)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl werden in 30 ml Pyridin aufgelöst, und es werden anschließend 4,0 g p-Tosylchlorid langsam unter Eiskühlung zugegeben und es wird während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegossen und die organische Schicht mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird durch Destillation entfernt, der hierdurch erhaltene Rückstand weiter unter verringertem Druck zur Entfernung des in dem Reaktionsgemisch verbliebenen Pyridins destilliert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 50 ml Äthanol aufgelöst und zu dieser Lösung werden 1,5 g m-Fluoranilin zugegeben, wobei 10 h unter Rückfluß erhitzt wird. Weiter werden 0,3 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugegeben und es wird weiter zusätzliche 10 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand mit einer wäßrigen 5%igen Natriumhydrogencarbonatlösung und Chloroform geschüttelt, wobei die Chloroformschicht abgetrennt wird. Das Chloroform wird destillativ vertrieben und der erhaltene Rückstand aus Methanol unter Erhalt von 1,2 g 7-[3-[4-(3-Fluorphenyl)-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl in Form gelblicher, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174—176°C umkristallisiert.

## Beispiele 239 bis 262

Ähnlich zur Methode des Beispiels 238 werden folgende Verbindungen hergestellt:

## DE 29 12 105 C3

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
239	5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	262 (Zersetzung)
240	6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	196—198
241	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Dihydrochlorid · $\frac{3}{4}$ Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	213—215
242	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, plättchen- förmige Kristalle (Methanol)	112—114
243	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	237—238
244	7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	149—150
245	6-Brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	255—258
246	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156—158
247	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, pulverartige Kristalle (Äthanol)	134—137
248	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123—124
249	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	204—207
250	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	125—127
251	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189—192
252	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · Dihydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	260—265
253	7-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	225—227 (Zersetzung)
254	7-[3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	braune, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146—147
255	7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol-Wasser)	146—147
256	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229—232 (Zersetzung)
257	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4-di- hydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	122—125

## DE 29 12 105 C3

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
258	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	173—176	5
259	7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthylacetat-Äther)	126—127	10
260	7-[3-[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	235—242	
261	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	198—199	15

## Beispiel 262

1,6 g 5-[2-Hydroxy-3-aminopropoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl, 1,2 g bis N,N-(2-Bromäthyl)-anilin und 0,56 g Kaliumhydroxid werden zu 50 ml Butanol hinzugegeben, wobei 3 Tropfen Wasser weiter hinzugegeben werden und 19 h unter Rückfluß gehalten wird. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel destillativ unter verringertem Druck zur Trockene entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in Chloroform aufgelöst und die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen, wonach das Lösungsmittel destillativ vertrieben wird. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird durch Kieselgelchromatografie gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform), wonach die gewünschte Verbindung anschließend in deren Hydrochlorid übergeführt wird und aus Wasser unter Erhalt von 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · HCl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 239—241°C umkristallisiert wird.

## Beispiele 263 bis 272

Ähnlich zu der Methodik gemäß Beispiel 262 werden Verbindungen wie folgt erzeugt:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
5 263	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · 1/2 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	223—224
10 264	7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydro- chlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	66—70
265	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	263
15 266	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydro- chlorid	farblose Kristalle (Wasser)	251—253
267	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)- piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Wasser)	183—184
20 268	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Hexan-Benzol)	143—145
25 269	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroläther-Äther)	148—150
270	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)- piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	123—124
30 271	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- carbostyryl · 1/2 Hydrat	farblose Kristalle (Methanol)	218—219
35 272	4-Methyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	190—191

## Beispiel 273

1,5 g 7-[3-Aminopropoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl, 1,2 g bis N,N-(2-Bromäthyl)anilin, 0,56 g Kaliumhydroxid  
 40 werden zu 50 ml Butanol hinzugegeben und anschließend werden 3 Tropfen Wasser hinzugefügt und es wird  
 während 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel destillativ unter  
 verringertem Druck entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in Chloroform aufgelöst der Chloroform-  
 extrakt mit Wasser gewaschen und das Chloroform destillativ entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird  
 durch Kieselgelsäulenchromatografie gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform), wonach die gewünschte Verbin-  
 45 dung in deren Hydrochlorid übergeführt und aus Methanol-Äther unter Erhalt von 7-[3-(4-Phenylpiperazi-  
 nyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · 3/4 Hydrat in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit  
 einem Schmelzpunkt von 213—215°C umkristallisiert wird.

## Beispiele 274 bis 296

50 Ähnlich zur Methode des Beispiels 273 werden folgende Verbindungen hergestellt:

55

60

65

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
274	5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	262
275	6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	196—198
276	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, plättchenförmige Kristalle (Äthanol)	112—114
277	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	237—238
278	7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	149—150
279	6-Brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	255—258
280	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156—158
281	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, puderförmige Kristalle (Äthanol)	134—137
282	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123—124
283	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	204—207
284	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	125—127
285	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189—192
286	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · Dihydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	260—265
287	7-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	225—227 (Zersetzung)
288	7-[3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazinyl] propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	braune, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146—147
289	7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol-Wasser)	146—147
290	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229—232
291	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	122—125
292	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	173—176

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
293	7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro-carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthylacetat-Äther)	126—127
294	7-[3-[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	235—242
295	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	198—199

## Beispiel 296

61,6 g Natriumjodid wurden in 21 Acetonitril aufgelöst, dann 65 g 6-Brom-5-chlorpropoxycarbostyryl zugegeben und im folgenden das Reaktionsgemisch 6 Stunden lang unter Rückfluß behandelt. Ein Gemisch aus 45,6 g Phenylpiperazin und 43 ml Triethylamin wurde zu dem Reaktionsgemisch zugegeben und das gesamte Gemisch 5 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurden die im Reaktionsgemisch gebildeten Niederschläge durch Filtration gesammelt, dann in der Reihenfolge Wasser und Ether gewaschen und unter Erhalt eines Rückstandes getrocknet. 12 g des Rückstandes wurden in 1,4 l Methanol und 40 ml konzentrierter Salzsäure aufgelöst, die erhaltene Lösung mit Aktivkohle behandelt und die Lösung über Nacht stehengelassen. Die in der Lösung ausfallenden Kristalle wurden durch Filtration gesammelt; dann wurde ein Gemisch aus Methanol—Wasser (400 ml—20 ml) zu den gesammelten Niederschlägen zugegeben, im folgenden unter Rückflußbedingungen erhitzt und 23,3 ml 2N-Natriumhydroxidlösung zugegeben. Nach Abkühlen des Gemisches wurden die ausgefallenen Kristalle durch Filtration gesammelt, wobei 8,55 g 6-Brom-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy]-carbostyryl in Form farbloser, blättchenartiger Kristalle erhalten wurden. Schmelzpunkt: 177 bis 178°C.

Weitere erfindungsgemäße Verbindungen:



Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
297	6-Chlor-7-[3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-½-hydrat	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Methanol-Ethanol)	155—156
298	1-n-Hexyl-6-chlor-7-[3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Isopropanol)	178
299	1-Allyl-6-chlor-7-[3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Isopropanol)	171—172
300	1-(3-Phenylpropyl)-6-chlor-7-[3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Methanol-Wasser)	218—219
301	8-Bromo-5-[6-[4-(2,5-dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-hexyloxy]-carbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	125—126
302	5-[3-[4-(2-Chlor-6-methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol)	206—209
303	7-[3-[4-(2-Chlor-6-methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	162—164
304	5-[3-[4-(2,3-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (aus Ethylacetat)	197—198
305	7-[3-[4-(2,3-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	153—154
306	7-[3-[4-(3,5-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, nadelähnliche Kristalle	225—226
307	7-[3-[4-(2,3-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-carbostyryl-monohydrochlorid-monohydrat	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Methanol)	262—263
308	5-[3-[4-(2,5-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	170—172
309	7-[3-[4-(2,5-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	153—155
310	5-[3-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	206—207
311	7-[3-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	170—172
312	5-[3-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	188—190
313	7-[3-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	130—132
314	5-[3-[4-(3,5-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	224—225

## DE 29 12 105 C3

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
315	5-[3-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Methanol)	200—201
316	7-[3-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	gelbe, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	170—171
317	5-[3-[4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	heligelbe, nadelähnliche Kristalle (aus Methanol-Chloroform)	192—193
318	7-[3-[4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	157—158
319	5-[3-[4-(2-Methyl-3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchen-ähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	202—203
320	5-[3-[4-(2-Methyl-5-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	173—176
321	7-[3-[4-(2-Methyl-3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	162—163
322	7-[3-[4-(2-Methyl-5-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	138—139
323	5-[3-[4-(3,5-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	208—209
324	5-[4-[4-(2,5-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	166—167
325	7-[3-[4-(3,5-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Methanol)	167—168
326	7-[3-[4-(2,5-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	148—150
327	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-carbostyryl-monohydrochlorid	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	236—237
328	5-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol-Wasser)	265—268
329	5-[3-[4-(3-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	187—188
330	7-[3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	169—169
331	7-[3-[4-(2-Ethoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-carbostyryl	farbloses, amorphes Produkt (aus Ethanol-Wasser)	128—131
332	5-[3-[4-(2-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol)	177—179

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
333	5-[3-[4-(3-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	171—172
334	5-[3-[4-(4-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol)	195—195
335	7-[3-[4-(2-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	151—153
336	7-[3-[4-(3-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	169—171
337	5-[3-[4-(2-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol)	168—169
338	5-[3-[4-(3-Bromphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (aus Chloroform-Ethanol)	190—192
339	7-[3-[4-(3-Bromphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	159—160
340	5-[3-[4-(4-n-Butylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle	184—185
341	7-[3-[4-(4-n-Butylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (aus Isopropanol)	134—135
342	6,8-Dichlor-5-(2-methyl-3-[4-(3-fluorphenyl)-1-piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle	133—135
343	1-Benzyl-6-chlor-5-[3-(4-benzyl-1-homopiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	ölige Substanz $n = 1,5738$	
344	6-Chlor-5-[3-(4-benzyl-1-homopiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	121—124
345	7-[5-(4-Phenyl-1-piperazinyl)pentyloxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	gelbe, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	156—158
346	1-Ethyl-7-[3-[4-(4-bromphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid	farblose, nadelähnliche Kristalle	144—145
347	7-[3-[4-(4-Bromphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle	220—222
348	8-Chlor-5-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol)	133—134
349	1-Methyl-7-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Isopropanol-Wasser)	78—79
350	8-Chlor-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	133—134,5
351	6-Brom-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Isopropanol)	160—161
352	4-Phenyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	163—165

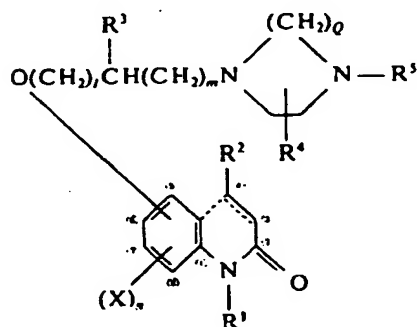
## DE 29 12 105 C3

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
353	6-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Isopropanol-Wasser)	147—149
354	6-[3-[4-(4-Methylphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, prismenähnliche Kristalle (aus Methanol)	193—194
355	1-Ethyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ligroin)	100
356	1-Benzyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ligroin-Ether)	95
357	1-Benzyl-5-[3-(4-benzyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Isopropanol)	108—110
358	6-[4-(4-Phenyl-1-piperazinyl)butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	142—144
359	8-[3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	157—159
360	7-[3-[4-(2,5-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	187—189
361	7-[3-[4-(2-Methyl-5-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	182—183
362	7-[3-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	bräunliche, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	209—210
363	7-[3-[4-(2,5-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Isopropanol)	162—163
364	1-Ethyl-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochloride ½-hydrat	farblose, puderförmige Kristalle (aus Ethanol)	198—199
365	1-Propyl-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ligroin)	88—89
366	8-[3-[4-(4-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	139—141
367	6-[3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	gelbe, prismenähnliche Kristalle (aus Chloroform-Ethanol)	180—181
368	4-[3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	221—232
369	7-[3-[4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	209—210
370	7-[3-[4-(2-Methyl-3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol)	192—193

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
371	7-[3-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	192—195	5
372	1-Isopropyl-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, puderförmige Kristalle (aus Ligroin)	90—91	10
373	8-Chlor-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	135—136	
374	8-Chlor-5-[3-[4-(4-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, puderförmige Kristalle (aus Ethanol)	168—169	15
Nach einem ähnlichen Verfahren, wie dies im Beispiel 92 beschrieben wird, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:				20
375	7-[2-Hydroxy-3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Chloroform-Ethanol)	172—174	25
376	1-Ethyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ligroin-Benzol)	111	
377	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy]carbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	221—224	30

## Patentansprüche

## 1. Carbostyryl-Derivate der allgemeinen Formel



(1)

sowie deren Säureadditionssalze,  
worin bedeuten:

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenyl-Alkylgruppe mit einer Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe;

R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methylgruppe, eine Acetoxygruppe oder 3,4,5-Trime-thoxybenzoyloxygruppe;

R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;

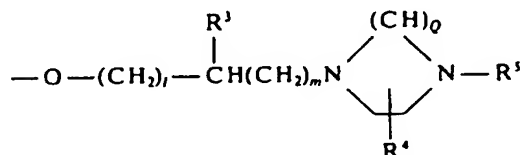
R<sup>5</sup> eine Cyclohexylgruppe, eine nicht substituierte Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe, die 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe Halogenatom, Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthält, eine substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mit einer Acetoxygruppe als Substituent, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe oder Benzoylgruppe;

X ein Halogenatom;

$n$  0, 1 oder 2;

$Q$  2 oder 3;

$l$  und  $m$  jeweils Null oder ganze Zahlen von 1 bis 6, wobei die Summe von  $l$  und  $m$  6 nicht übersteigt; wobei die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst eine Einfach- oder Doppelbindung ist; die Seitenkette



sich in der 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position befindet, wobei, wenn  $R^2$  eine Phenylgruppe bedeutet,  $R^5$  nicht eine Benzylgruppe darstellt, und

wenn  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;  $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt;  $R^3$  ein Wasserstoffatom bedeutet;  $R^4$  ein Wasserstoffatom darstellt;  $n$  die Zahl 0 bedeutet;  $Q$  die Zahl 2 darstellt, und die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst eine Doppelbindung ist,  $R^5$  nicht eine Benzylgruppe bedeutet; und

wenn  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,  $R^2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt;  $R^3$  ein Wasserstoffatom bedeutet;  $R^4$  ein Wasserstoffatom darstellt;  $R^5$  eine nicht-substituierte Phenylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe mit Substituenten aus der Gruppe Halogenatom, Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet;  $n$  die Zahl 0 darstellt; und  $Q$  die Zahl 2 bedeutet; die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst nicht eine Doppelbindung darstellt.

2. 7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl.

3. 7-[3-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl.

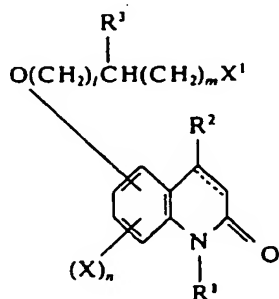
4. 7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl.

5. 5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl.

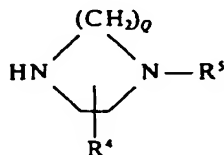
6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei

a1)  $R^3$  ausschließlich ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Methylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet,

a1) daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

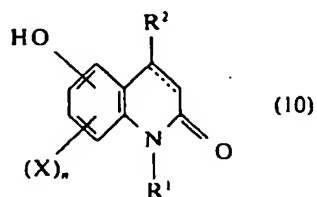


worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $l$ ,  $m$ ,  $n$ , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen 3- und 4-Stellung in dem Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette, die im Anspruch 1 und  $R^3$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben;  $X^1$  ein Halogenatom ist oder eine Gruppe, die eine Substitutionsreaktion in ähnlicher Weise wie ein Halogenatom ermöglicht, darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

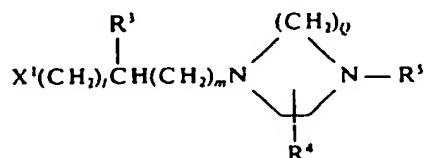


worin  $R^4$ ,  $R^5$  und  $Q$  die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, in an sich bekannter Weise umgesetzt,

a2) daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

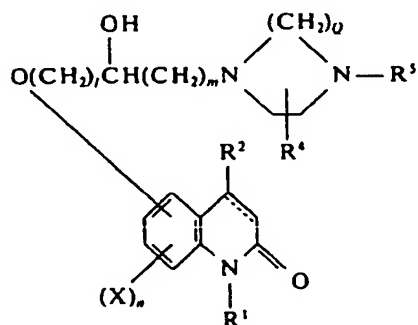


worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $n$  die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen 3- und 4-Stellung in dem Carbostyrylgerüst und die Stellung der Hydroxygruppe die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

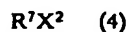


worin  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $l$ ,  $m$  und  $Q$  die im Anspruch 1 und  $R^3$  und  $X^1$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, wobei, wenn  $l=1$  ist,  $X^1$  und  $R^3$  zusammen ein Sauerstoffatom darstellen können, in an sich bekannter Weise umgesetzt,

b)  $R^3$  ausschließlich eine Acetoxygruppe oder eine 3,4,5-Trimethoxybenzoyloxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X$ ,  $l$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $Q$  die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Position in dem Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

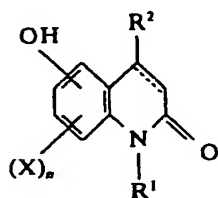


oder



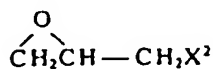
worin  $R^7$  die Bedeutung Acetyl- oder 3,4,5-Trimethoxybenzoylgruppe hat, und  $X^2$  ein Halogenatom darstellt, in an sich bekannter Weise umgesetzt;

c)  $R^3$  ausschließlich die Hydroxygruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

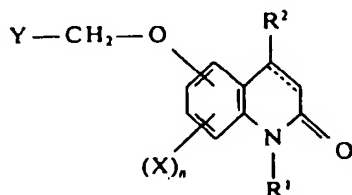


worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $n$  die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Position in dem Carbostyrylgerüst und die Stellung der Hydroxygruppe die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

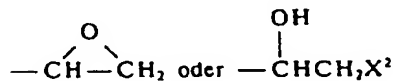
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



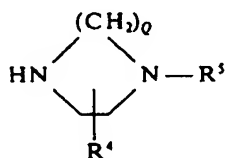
worin  $\text{X}^2$  ein Halogenatom darstellt, unter Ausbildung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{X}$ ,  $n$ , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Position im Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und  $\text{Y}$  eine Gruppe



darstellt, und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $Q$  die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, in an sich bekannter Weise umgesetzt;

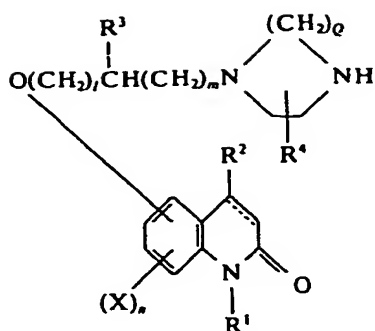
d)  $\text{R}^5$  ausschließlich eine  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -Alkylgruppe, welche mit einer Acetoxygruppe substituiert ist, eine Benzylgruppe, Cyclohexylgruppe oder Phenylgruppe, die 1 oder 2 Halogenatome,  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -Alkylgruppen oder  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -Alkoxygruppen als Substituenten tragen kann, wobei, wenn  $\text{R}^2$  eine Phenylgruppe bedeutet,  $\text{R}^5$  nicht eine Benzylgruppe darstellt, und

wenn  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,  $\text{R}^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt;  $\text{R}^3$  ein Wasserstoffatom bedeutet;  $\text{R}^4$  ein Wasserstoffatom darstellt;  $n$  die Zahl 0 bedeutet;  $Q$  die Zahl 2 darstellt, und die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst eine Doppelbindung ist,  $\text{R}^5$  nicht eine Benzylgruppe bedeutet; und

wenn  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;  $\text{R}^2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt,  $\text{R}^3$  ein Wasserstoffatom bedeutet,  $\text{R}^4$  ein Wasserstoffatom darstellt,  $\text{R}^5$  eine nicht-substituierte Phenylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe mit Substituenten aus der Gruppe Halogenatom, Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet;  $n$  die Zahl 0 darstellt; und  $Q$  die Zahl 2 bedeutet; die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst nicht eine Doppelbindung darstellt, und  $\text{R}^3$  ausschließlich ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Methylgruppe bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



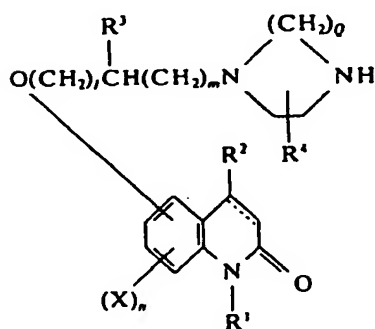


worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $X$ ,  $l$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $Q$ , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Stellung in dem Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 und  $R^3$ , die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$R^5X^2$

worin  $R^5$  die vorstehend angegebene Bedeutung hat und  $X^2$  ein Halogenatom darstellt, in an sich bekannter Weise umgesetzt;

e)  $R^5$  ausschließlich eine  $C_1$ – $C_4$ -Alkanoylgruppe oder eine Benzoylgruppe und  $R^3$  ausschließlich ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Methylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



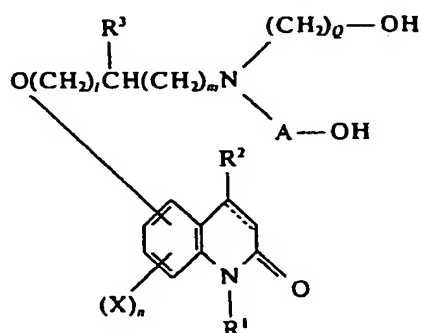
worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $X$ ,  $l$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $Q$ , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Stellung des Carbostyrylgerüsts und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 und  $R^3$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$R^5X^2$  oder  $(R^5)_2O$

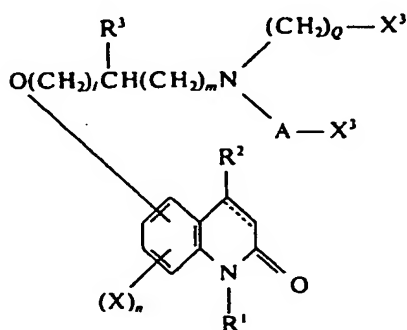
worin  $R^5$  die vorstehend angegebene Bedeutung hat und  $X^2$  ein Halogenatom darstellt, in an sich bekannter Weise umgesetzt;

f)  $R^5$  ausschließlich eine Cyclohexylgruppe, eine Phenylgruppe, welche 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe Halogenatome,  $C_1$ – $C_4$ -Alkylgruppen und  $C_1$ – $C_4$ -Alkoxygruppen trägt, eine substituierte  $C_1$ – $C_4$ -Alkylgruppe, welche eine Acetoxygruppe als Substituenten aufweist, oder eine Benzylgruppe, wobei, wenn  $R^2$  eine Phenylgruppe bedeutet,  $R^5$  nicht eine Benzylgruppe darstellt, und wenn  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,  $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt;  $R^3$  ein Wasserstoffatom bedeutet;  $R^4$  ein Wasserstoffatom darstellt;  $n$  die Zahl 0 bedeutet;  $Q$  die Zahl 2 darstellt, und die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst eine Doppelbindung ist,  $R^5$  nicht eine Benzylgruppe bedeutet; und wenn  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;  $R^2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt,  $R^3$  ein Wasserstoffatom bedeutet,  $R^4$  ein Wasserstoffatom darstellt,  $R^5$  eine nicht-substituierte Phenylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe mit Substituenten aus der Gruppe Halogenatom, Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet;  $n$  die Zahl 0 darstellt; und  $Q$  die Zahl 2 bedeutet; die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst nicht eine Doppelbindung darstellt, und  $R^3$  ausschließlich ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Methylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet,

f1) daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



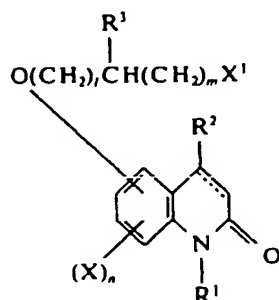
worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $l$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $Q$ , die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 und  $R^3$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,  $A$  eine Ethylengruppe ist, die als Substituenten eine Methylgruppe tragen kann, mit einem Halogenierungsmittel oder einen Sulfonierungsmittel unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel



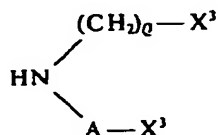
worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $l$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $Q$ , die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung zwischen der 3- und 4-Position im Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 und  $R^3$  und  $A$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,  $X^3$  ein Halogenatom oder eine Sulfonsäuregruppe darstellt, und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R^5$  die vorstehend angegebene Bedeutung hat, in an sich bekannter Weise umsetzt,  
f2) daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

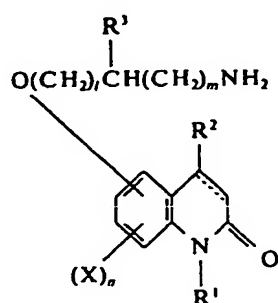


worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $l$ ,  $m$ ,  $n$ , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 und  $R^3$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben,  $X^1$  ein Halogenatom oder eine Gruppe ist, die zu einer einem Halogenatom ähnlichen Substitutionsreaktion befähigt ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

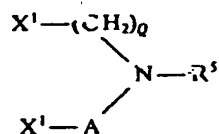


worin A, X<sup>3</sup> und Q die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, und anschließend mit einer vorstehend genannten Verbindung der allgemeinen Formel H<sub>2</sub>N—R<sup>5</sup> in an sich bekannter Weise umgesetzt, oder

3) daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, l, m, n, die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Position im Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 und R<sup>3</sup> die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R<sup>5</sup>, A und Q die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, und X<sup>1</sup> ein Halogenatom oder eine Gruppe, die zu einer Substitutionsreaktion in ähnlicher Weise wie ein Halogenatom befähigt ist, bedeutet, in an sich bekannter Weise umgesetzt.

7. Pharmazeutische Zubereitung zur Steuerung des zentralen Nervensystems, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 des aktiven Bestandteil neben pharmazeutisch annehmbaren Trägern.